



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE PSICOLOGÍA**

**EFFECTO DE LA INDUCCIÓN DE CONDUCTAS TIPO
DEPRESIVAS SOBRE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN
RATAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A :
MARIO GABRIEL MARTÍNEZ MONTALVO**

JURADO DE EXAMEN:

DIRECTOR: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ

COMITÉ: DRA. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ

DR. VÍCTOR MANUEL MAGDALENO MADRIGAL

MTRO. RUBÉN TORRES AGUSTÍN

MTRA. EMMA PATRICIA PÉREZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, CDMX.

MAYO, 2018



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurofisiología del Control y la Regulación de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz con el número de proyecto NC123240.1.

Se agradece la asistencia técnica de los señores Alfredo Martínez Rojas y Alejandro Rubio Luviano.



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

AGRADECIMIENTOS

El principal agradecimiento se lo debo a mis padres, Ismael y Gabriela, y a Violeta. Gracias a los tres por todo el apoyo que me brindaron durante la elaboración de este proyecto y también, por qué no, durante mi desarrollo académico y personal que precedió a esta etapa de mi vida. En verdad estoy muy agradecido por todos los sacrificios que siguen haciendo por mí.

En segundo lugar me gustaría agradecer a mis hermanas Damara, Suhey y María Fernanda. Porque a pesar de que seguro me tienen por alguien malhumorado y burlón, saben que logran despertar en mí toda la preocupación y ternura que podría residir en un hermano mayor que realmente desea su bienestar y ser un buen ejemplo para ustedes.

A mi abuelita, tíos y primos que también me han brindado su apoyo e interés en medida de sus posibilidades.

A Mario Rodrigo y Evelyn, amigos de casi toda la vida.

También quisiera agradecer a todos los amigos que me han acompañado desde mi ingreso a la UNAM; porque la vida hasta ahora no sería tan rica sin la diversión y las experiencias que he podido compartir con ustedes:

Luis, Omar, Daniel, Moisés, Elan, Arely, Dalia, Marce, Adrián, Bryan, Pamela, Dafne y Gaby, con los que compartí mi paso por el CCH.

Edson y Fernando, hermanos mayores temporales y acompañantes durante una breve y melódica aventura.

Julio, Mariana, Adriana y Viridiana, quiénes me acompañaron durante mis estudios de licenciatura.

A todos los compañeros con quienes tuve la oportunidad de compartir espacio en el laboratorio, en especial a Alejandra, Ana y Pablo, con quienes encontré sincronía no sólo en los intereses profesionales al encontrarnos en el laboratorio, sino también en muchas cuestiones personales.

Por último, quisiera dar un agradecimiento especial a mis maestros Alejandro Valdés, Víctor Manuel Magdaleno y David Martínez Vargas, por ayudarme en mi acercamiento al ámbito de la investigación científica; y a los ingenieros Salvador Almazán Alvarado y Rodrigo Fernández Mas, por su paciencia al intentar ayudarme a entender cosas que siguen siendo un tanto desconocidas para mí.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACh	Acetilcolina
ACTH	Adrenocorticotropina
ANOVA	Análisis de varianza
APH	Aparición promedio por hora
CPF	Corteza prefrontal
CPNF	Grupo con prueba de nado forzado
CRF	Factor liberador de corticotropina
CS	Grupo con registros de sueño y prueba de nado forzado
Cx D	Corteza derecha
Cx I	Corteza izquierda
DRN	Núcleos dorsales del rafe
EEG	Electroencefalograma
ECoG	Electrocorticograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
FLX	Fluoxetina
FR	Formación reticular
Hip	Hipocampo
HPA	Eje hipotálamo-pituitaria-adrenal
IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa
IPSPs	Potenciales postsinápticos inhibitorios
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LB	Línea base
LC	Locus coeruleus
LDT	Núcleo tegmental laterodorsal

LH	Hipotálamo lateral
MNPO	Área preóptica media
NAc	Núcleo <i>accumbens</i>
NMOR	Sueño no MOR
OMS	Organización Mundial de la Salud
Ondas PGO	Ondas ponto-geniculo-occipitales
PNF	Prueba de nado forzado
PNF+FLX	Grupo con prueba de nado forzado más administración de fluoxetina
PPT	Núcleo pedúnculo pontino
pre-PNF	Pre-prueba de nado forzado
PVN	Núcleo paraventricular del hipotálamo
RF	Registro final
RPNF	Registro posterior a la prueba de nado forzado
RPPNF	Registro posterior a la pre-prueba de nado forzado
SFLX	Grupo con registros de sueño, prueba de nado forzado y administración de fluoxetina
SNC	Sistema nervioso central
SOL	Sueño de ondas lentas
Sueño MOR	Sueño de movimientos oculares rápidos
TMN	Núcleo tuberomamilar
TT	Tiempo total por fase
TTS	Tiempo total de sueño
VLPO	Área preóptica ventrolateral
VTA	Área tegmental ventral

ÍNDICE

Resumen.....	I
Introducción.....	1
1. SUEÑO.....	3
1.1 Antecedentes históricos del estudio del sueño.....	4
1.2 El sueño como marcador biológico.....	8
1.3 Aspectos poligráficos del sueño: las fases del sueño en el hombre y en la rata.....	8
1.3.1 El sueño en el hombre.....	8
1.3.1.1 Vigilia.....	9
1.3.1.2 Fase N1.....	9
1.3.1.3 Fase N2.....	9
1.3.1.4 Fase N3.....	10
1.3.1.5 Sueño MOR.....	10
1.3.2 La rata como modelo experimental en el estudio del sueño.....	10
1.3.2.1 Vigilia.....	11
1.3.2.2 Sueño de ondas lentas.....	11
1.3.2.3 Sueño MOR.....	11
1.4 Mecanismos neurofisiológicos del ciclo sueño-vigilia.....	12
1.4.1 Neurofisiología de la vigilia.....	13
1.4.2 Neurofisiología del SOL.....	16
1.4.3 Neurofisiología del sueño MOR.....	17
1.4.3.1 Fenómenos tónicos durante el sueño MOR.....	18
1.4.3.2 Fenómenos fásicos durante el sueño MOR.....	19
1.5 Modelos explicativos sobre el fenómeno del sueño.....	21
1.5.1 Modelo de los dos procesos: el componente homeostático y el componente circadiano en la regulación del sueño.....	21
1.5.2 Modelo del <i>flip-flop</i> : integración de los sistemas neuroquímicos para la regulación de la vigilia y el SOL.....	22

1.5.3 Modelo de la interacción recíproca: la competencia entre células aminérgicas y colinérgicas en la alternancia del SOL y el sueño MOR.....	23
2. DEPRESIÓN.....	25
2.1 Trastorno de depresión mayor.....	26
2.2 Neurobiología de la depresión.....	27
2.2.1 Áreas cerebrales involucradas en la depresión.....	27
2.2.1.1 El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA).....	28
2.2.1.2 El sistema límbico.....	28
2.2.1.3 El circuito de recompensa.....	29
2.2.1.4 Los ganglios basales y su conexión con la corteza cerebral.....	29
2.2.2 Bases neuroquímicas de la depresión.....	30
2.2.2.1 Hipótesis de las monoaminas.....	30
2.2.2.2 Hipótesis glutamatérgica y GABAérgica.....	31
2.3 Tratamientos.....	31
2.4 Modelos animales para el trastorno de depresión.....	32
3. SUEÑO Y DEPRESIÓN.....	34
3.1 Alteraciones del sueño provocadas por la depresión.....	34
3.2 Efecto de los fármacos antidepresivos sobre el sueño.....	37
4. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
5.1 Hipótesis.....	42
5.2 Variables.....	42
5.2.1 Variables independientes.....	42
5.2.2 Variables dependientes.....	43
5.3 Objetivos.....	43
5.3.1 Objetivo general.....	43
5.3.2 Objetivos específicos.....	43
6. MATERIALES Y MÉTODO.....	44
6.1 Materiales.....	45
6.2 Sustancias.....	46

6.3 Método.....	47
6.3.1 Animales.....	47
6.3.2 Cirugía estereotáxica.....	47
6.3.3 Adquisición de los registros polisomnográficos.....	47
6.3.4 Potencia espectral.....	48
6.3.5 Prueba de nado forzado (PNF).....	49
6.3.6 Administración de fluoxetina.....	49
6.3.7 Análisis histológico.....	49
6.3.8 Grupos experimentales.....	49
6.3.9 Análisis estadístico.....	50
7. RESULTADOS.....	52
7.1 Histología.....	53
7.2 Conductas tipo depresivas.....	53
7.3 Efecto de la PNF y la administración de FLX sobre la arquitectura del sueño.....	55
7.3.1 Cambios en el tiempo total de sueño.....	56
7.3.2 Cambios en la fase de vigilia.....	56
7.3.3 Cambios en la fase de sueño de ondas lentas.....	59
7.3.4 Cambios en la fase de sueño MOR.....	61
7.4 Efecto de la PNF y la administración de FLX sobre la potencia espectral durante el ciclo sueño-vigilia.....	64
7.4.1 Cambios en la potencia espectral durante la fase de vigilia.....	67
7.4.2 Cambios en la potencia espectral durante la fase SOL I.....	69
7.4.3 Cambios en la potencia espectral durante la fase SOL II.....	72
7.4.4 Cambios en la potencia espectral durante la fase de sueño MOR.....	74
8. DISCUSIÓN.....	77
9. CONCLUSIÓN.....	90
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Captura de registros electroencefalográficos en el hombre y en la rata.....	12
Figura 2. Vista lateral de un cerebro de rata en el que se esquematizan los núcleos y neurotransmisores que influyen en la actividad del ciclo sueño-vigilia.....	20
Figura 3. Modelo del <i>flip-flop</i> para las transiciones entre el sueño y la vigilia..	23
Figura 4. Modelo de la interacción recíproca.....	24
Figura 5. Modelo de interacción recíproca en sujetos control y sujetos con depresión.....	36
Figura 6. Registros polisomnográficos de las transiciones de vigilia a SOL I y de SOL II a MOR.....	48
Figura 7. Representación esquemática del método llevado a cabo durante el experimento.....	51
Figura 8. Análisis histológico.....	53
Figura 9. Prueba de Nado Forzado.....	54
Figura 10. Hipnogramas representativos de la distribución del sueño en los grupos CS y SFLX durante los cuatro registros.....	55
Figura 11. Tiempo total de sueño.....	56
Figura 12. Análisis de arquitectura para la fase de vigilia.....	58
Figura 13. Análisis de arquitectura para la fase de SOL.....	60
Figura 14. Análisis de arquitectura para la fase de sueño MOR.....	63
Figura 15. Espectrogramas del grupo control.....	65
Figura 16. Espectrogramas del grupo SFLX.....	66
Figura 17. Análisis de potencia de la fase de vigilia.....	68
Figura 18. Análisis de potencia de la fase de SOL I.....	71
Figura 19. Análisis de potencia de la fase de SOL II.....	73
Figura 20. Análisis de potencia de la fase de sueño MOR.....	75

RESUMEN

Los trastornos del sueño son algo común en personas con depresión, entre los que el insomnio y la hipersomnia son los más frecuentemente reportados. Sin embargo, los disturbios presentes durante la depresión no se limitan a las dificultades para dormir o a la somnolencia, sino que la distribución en todas las fases que componen el ciclo del sueño se encuentra alterada. Además, se ha observado que el tratamiento con fármacos antidepresivos, como la fluoxetina (FLX), también presenta efectos sobre la distribución del sueño. La neurobiología correspondiente a los mecanismos del sueño y a la depresión responde a factores similares de riesgo, por lo que la temporalidad en la aparición de los síntomas depresivos sí podría asociarse a un cambio en la distribución del sueño en general. En modelos animales, la inducción de conductas tipo depresivas mediante la prueba de nado forzado (PNF), precedida por la pre PNF, presenta un periodo de latencia para la aparición de las conductas depresivas, durante el cual se pueden obtener registros polisomnográficos para identificar cambios que pudiesen ser marcadores biológicos de la depresión.

El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la inducción de conductas tipo depresivas sobre la arquitectura y la potencia espectral del sueño. Se utilizaron 24 ratas macho Wistar (250-300 g) implantadas con un electrodo bipolar en el giro dentado del hipocampo izquierdo, electrodos epidurales en cortezas prefrontales, para registro electroencefalográfico, y electrodos unipolares en los músculos dorsales del cuello, para registro electromiográfico. La inducción de conductas tipo depresivas se realizó mediante la PNF. En dos grupos, control sueño (CS) y sueño más aplicación de FLX (SFLX), se tomaron cuatro registros polisomnográficos con amplificadores GRASS PK511 y un convertidor analógico-digital ADQCH8 desarrollado en nuestro laboratorio. Los registros se tomaron en días consecutivos, tuvieron una duración de seis horas cada uno y se denominaron de la siguiente manera: línea base (LB), registro posterior a la pre-PNF (RPPNF), registro posterior a la PNF (RPNF) y registro final (RF). Al grupo SFLX se le administró fluoxetina (10 mg/Kg) 3 h, 18 h y 23 h después de la pre-PNF. Se analizó el porcentaje y número de apariciones de

cada una de las fases: vigilia, sueño de ondas lentas (SOL) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR). También se llevó a cabo un análisis de potencia espectral con la Transformada Rápida de Fourier y el algoritmo Wavelets en las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz de todas las fases en cada registro. El tiempo de inmovilidad en la PNF fue comparado contra ratas naive (grupo CPNF) y ratas a las que sólo se administró FLX sin manipulación quirúrgica (grupo PNF+FLX).

En los resultados se observó una disminución en el tiempo de inmovilidad y un aumento en el tiempo de nado durante la PNF en el grupo SFLX, comparado contra los grupos CPNF ($p = 0.020$; $p = 0.005$) y PNF+FLX ($p = 0.025$; $p = 0.035$). En la arquitectura del sueño las diferencias se concentraron en el sueño MOR, ya que se encontró una disminución de éste al comparar la LB contra el RPPNF del grupo SFLX ($p = 0.003$), seguido de una recuperación durante el registro RPNF ($p = 0.008$). Las diferencias entre los grupos SFLX y CS también se observaron durante el sueño MOR, entre los registros RPNF y RF ($p = 0.014$) de ambos grupos. La potencia espectral presentó más diferencias en la fase de SOL, en el grupo CS se observó un cambio en su distribución durante los registros RPNF y RF ($p = 0.042$) al comparar contra el grupo SFLX, es decir, el primer ciclo de SOL muestra una mayor potencia y va decreciendo durante los ciclos subsecuentes, cuando en el grupo SFLX el primer ciclo muestra una potencia baja y va aumentando gradualmente hasta el final de los registros.

Estos resultados muestran que el implante en el hipocampo provoca un discreto efecto antidepresivo durante la PNF, que se potencializa con la administración de la FLX. Además, que las conductas tipo depresivas favorecen la aparición del sueño MOR, mientras que la administración de FLX provoca una supresión de la misma fase. Finalmente, que la potencia espectral en el sueño de ondas lentas cambia su distribución tras la inducción de conductas tipo depresivas y que este efecto no se presenta cuando se administra FLX. Esto sugiere que los mecanismos implicados en el control y la regulación del ciclo del sueño se muestran alterados tras la aparición de conductas tipo depresivas y que la administración de FLX evita que la potencia

espectral durante el SOL cambie su distribución, sin embargo también provoca un efecto de supresión sobre el sueño MOR. Por lo observado en la interacción con el fármaco, podría decirse que estos cambios se relacionan principalmente con la dinámica aminérgica que modula la aparición del sueño MOR y la actividad neuronal durante el sueño de ondas lentas.

INTRODUCCIÒN

Los disturbios del sueño son de los síntomas más reportados durante la depresión, aproximadamente 80% de los pacientes con este trastorno reportan insomnio y del 15 al 35% reportan padecer hipersomnia. Estudios más detallados han demostrado que la depresión no sólo es acompañada de problemas para conciliar el sueño o de somnolencia, sino que toda la distribución del ciclo se encuentra alterada. Asimismo, el tratamiento con fármacos antidepresivos también repercute sobre la distribución del ciclo de sueño y cada una de las fases que lo componen se ven afectadas en diferente medida, dependiendo del perfil farmacodinámico del compuesto. La relación entre la neurobiología de la depresión y los mecanismos neurofisiológicos del sueño sigue siendo estudiada, al igual que las alternativas farmacológicas en las que la sintomatología depresiva disminuya sin que el ciclo de sueño se encuentre comprometido.

Los patrones de oscilación en la actividad cerebral que caracterizan las fases del sueño muestran un carácter filogenético, por lo que muchos otros mamíferos presentan una actividad muy similar a la del hombre durante este estado. Esta similitud ha permitido el uso de modelos animales, como la rata, para profundizar en el estudio del sueño y su relación con la patología. Por otra parte, el desarrollo de modelos animales en trastornos neuropsiquiátricos debe cumplir con ciertos criterios de validez para implementarse y simular lo observado en la patología humana, la prueba de nado forzado resulta una alternativa útil para el estudio de la depresión. Los criterios de validez a cumplir son los siguientes: 1) validez de constructo, que es la recreación de los procesos etiológicos (fisiológicos, genéticos o ambientales) que causan la patología en el hombre; 2) validez de apariencia, es decir, la existencia de similitud fenomenológica entre aquello que se observa en el modelo y el proceso o trastorno que se busca modelar; y 3) validez de predictibilidad, que es la discriminación o reflejo eficiente de los efectos que determinados tratamientos presentan en la condición humana que se pretende modelar.

Basándonos en el carácter filogenético de las oscilaciones cerebrales y en la efectividad de la prueba de nado forzado, se diseñó un experimento en el que podíamos seguir, mediante registros polisomnográficos, los cambios en la distribución y la potencia espectral del sueño que se iban presentando durante la inducción de conductas tipo depresivas, partiendo de un registro basal (sin manipulación) como punto de referencia. Esto es importante debido a que en la clínica los registros de sueño a pacientes con depresión normalmente se practican una vez que el trastorno ya ha sido diagnosticado, lo que dificulta su seguimiento desde que los primeros síntomas de la depresión aparecen.

También es de importancia el estudio de fármacos antidepresivos que, además de disminuir la sintomatología depresiva, no deterioren la calidad de sueño de los pacientes, ya que es esto lo que podría estar detrás de la sensación de cansancio y de la presencia de ciertos déficits cognitivos. Por este motivo en nuestro experimento se incluyó un grupo al que administramos fluoxetina en paralelo con las sesiones de la prueba de nado forzado, con el objetivo de observar si un antidepresivo con este perfil podría revertir los cambios observados en el sueño y disminuir la expresión de conductas tipo depresivas durante la PNF.

1. SUEÑO

*Si el sueño fuera (como dicen) una
tregua, un puro reposo de la mente,
¿por qué, si te despiertan bruscamente,
sientes que te han robado una fortuna?*

*¿Por qué es tan triste madrugar? La hora
nos despoja de un don inconcebible,
tan íntimo que sólo es traducible
en un sopor que la vigilia dora*

*de sueños, que bien pueden ser reflejos
truncos de los tesoros de la sombra,
de un orbe intemporal que no se nombra*

*y que el día deforma en sus espejos.
¿Quién serás esta noche en el oscuro
sueño, del otro lado de su muro?*

JORGE LUIS BORGES

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL ESTUDIO DEL SUEÑO

El sueño y la actividad onírica han sido de interés para el hombre desde sus orígenes; personificaciones divinas, señales proféticas o hasta deseos reprimidos les han sido atribuidos a lo largo de la historia. En la Grecia clásica, por ejemplo, ya se llevaba a cabo una práctica que podría ser un precursor técnico de la moderna ciencia de los sueños: la incubación onírica, en la que pacientes enfermos asistían a dormir a un templo y, mientras dormían, eran despertados por sacerdotes con el objeto de provocarles el recuerdo de lo que soñaban. Posteriormente esos sueños eran utilizados para un arcaico sistema de diagnóstico médico en el que algunos elementos de la ensoñación representaban ciertas partes del cuerpo y la acción de la trama onírica condiciones de estas partes. Este sistema, ya contenía la noción de cómo los relatos de las ensoñaciones podrían manifestar un contenido más preciso mediante despertares experimentales.

Desde la perspectiva fisiológica, conductual y cognitiva el estudio del sueño se ha ido enriqueciendo mediante el trabajo de numerosos científicos, entre los que podemos encontrar las aportaciones de Allan Hobson (1988) y Michel Jouvet (1998), dos investigadores que escribieron obras de recopilación en las que podemos apoyarnos para entender la evolución en el estudio del sueño como un proceso biológico.

Hermann Von Helmholtz (1821-1894) fue de los primeros en abordar el sueño con una perspectiva fisiológica, e insistía en atribuir importancia a las acciones motoras para determinar el efecto de las percepciones y, en especial, para determinar si aprendemos o no de ellas; Helmholtz sugirió que el cerebro es el que en realidad ordena el movimiento en los sueños y, por tanto, origina las imágenes sensoriales adecuadas a tales órdenes. Pruebas experimentales y clínicas actuales indican que Helmholtz estaba en lo cierto en cuanto a la base neural de los movimientos que se persiguen durante la actividad onírica: animales y humanos actúan directamente sus sueños cuando están dañados los centros cerebrales de la inhibición motora.

Wilhelm Wundt (1832-1920) llamó la atención sobre dos estados normales que tienen un componente consciente anómalo: los sueños y el trance hipnótico. Estaba convencido de que el carácter psicológico de la actividad onírica deriva de la fisiología característica del cerebro en los sueños. Observó que la actividad onírica se distingue por deficiencias (lógica, memoria y juicio disminuidos) o por aumentos (propensión a la asociación, imaginación visual y emociones intensificadas), e intuyó acertadamente que algunas regiones del cerebro mostraban descensos y otras aumento de actividad, como lo ha confirmado la fisiología.

En 1861, Alfred Maury registró experimentos sistemáticos de su propio sueño y sus ensoñaciones; estaba particularmente interesado en las imágenes visuales y en los acontecimientos afines a los sueños que ocurren cuando se comienza a dormir: las llamadas alucinaciones hipnagógicas. Maury introdujo estímulos específicos previos al sueño en un intento por rastrear su papel desencadenante y su posterior transformación en imágenes visuales del inicio del sueño y la actividad onírica que tiene lugar más tarde.

“Lucrecio, en *De rerum natura* (44 a. c.), describió cómo se crispaba el pie de un perro mientras dormía y concluyó que estaba dando caza a un conejo imaginario” (Hobson, 1988). El psiquiatra Sante de Sanctis (1862-1935) fue de los primeros científicos en hacer observaciones minuciosas en animales dormidos; sus observaciones del sueño de los perros lo llevaron a la conclusión de que éstos soñaban. “Al dormir, los caninos hacían movimientos característicos del hocico e incluso ladraban; también la crispación de los caballos se puede relacionar con una actividad onírica correspondiente”. Actualmente los modelos animales son base de la investigación en una amplia variedad de fenómenos.

Hacia 1875, Richard Caton demostró que los nervios no sólo eran conductores de energía eléctrica, sino que el cerebro es el generador de dicha energía. Al aplicar un voltímetro sobre la superficie del cerebro, Caton pudo registrar la actividad eléctrica emitida por éste, lo cual derivó en la posterior invención del electroencefalograma (EEG), por Hans Berger en 1929.

Haciendo uso del EEG, Frederic Bremer (1935) pudo registrar la actividad eléctrica cerebral en gatos, con lo que concluyó que la actividad cerebral del estado de vigilia dependía de la energía proveniente de la estimulación sensorial y supuso que al privar al cerebro de entradas sensoriales (desaferentarlo) el gato sería incapaz de mantenerse despierto, lo que le guió a desarrollar sus dos famosas preparaciones experimentales: el *Cerveau isolé* (cerebro aislado) y el *Encephale isolé* (encéfalo aislado). Con la teoría de la desaferentación, o *hipótesis pasiva del sueño*, Bremer atribuyó la conciliación del sueño al descenso gradual del nivel de estimulación ambiental que tiene lugar en el transcurso del día.

A finales de los años 40, Giuseppe Moruzzi y Horace Magoun se interesaron por la investigación de las funciones del sistema motor, sobre todo del sistema neuronal que vincula la corteza motora con los centros medulares que ejecutan el movimiento; para esto colocaron electrodos de estimulación en el tracto piramidal del tallo cerebral y electrodos de registro en la corteza motora. Cuando variaron los parámetros de estimulación, Moruzzi y Magoun observaron que las ondas de alto voltaje y baja frecuencia, características del sueño, que aparecían en el EEG de sus gatos, pasaban a un patrón de EEG característico de la vigilia (de alta frecuencia y bajo voltaje). También observaron que este efecto en el EEG iba acompañado de un despertar conductual. Los electrodos de estimulación que utilizaron se encontraban entre los dos niveles de cortes transversales descritos en las preparaciones de Bremer, zona que se conocería posteriormente como sistema reticular activador ascendente o formación reticular.

En 1953, Eugene Aserinsky comenzó a estudiar la atención en niños; después de algunas observaciones clínicas decidió registrar los movimientos oculares de sus sujetos mediante electrooculograma (EOG) y su actividad cerebral con el EEG. Cuando los sujetos de Aserinsky perdían el foco de atención y se dormían, el EEG presentaba un patrón de activación y sus EOG mostraban movimientos rápidos de los ojos. Nathaniel Kleitman, su colaborador, dedujo que ese estado de sueño activo, con movimientos oculares rápidos, se podía asociar con actividad onírica. Los dos investigadores comenzaron a aplicar el EEG y el EOG a sujetos humanos adultos y observaron la alternancia periódica

del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y el sueño no MOR en el transcurso de la noche. Los despertares que realizaban durante el sueño MOR eran acompañados de relatos de ensoñaciones.

Después de que Aserinsky y Kleitman descubrieran el sueño MOR en humanos, William Dement describió que en los gatos tiene lugar una fase idéntica del sueño y publicó sus hallazgos en 1958. Al mismo tiempo en Lyon, Francia, Michel Jouvet dirigía experimentos destinados a estudiar las bases cerebrales del aprendizaje: observó que cuando sus gatos se aburrían y entraban en sueño MOR presentaban una abolición total del tono muscular. Posteriormente descubrió que esta atonía era causada por una inhibición activa procedente del tallo cerebral pontino, que identificó como uno de los centros cerebrales del sueño MOR en 1962.

Con la invención del microelectrodo fue posible llevar a cabo registros más puntuales de actividad cerebral, pues este sistema permitía registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales. Así David Hubel (1958), pionero en el estudio de la corteza visual, pudo observar la activación de las neuronas de los centros visuales durante el sueño MOR, y descubrió que eran tantas las neuronas que aumentaban el ritmo de descarga como las que lo disminuían. Utilizando la técnica de Hubel, Edward Evarts (1964) estudió las neuronas de la corteza motora que envían axones a la médula espinal y así encontró que aún cuando todas las células reducían el ritmo de descarga durante el sueño no MOR, descargaban con tanto rigor en el sueño MOR como en la vigilia. Con esto Evarts confirmó que durante el sueño MOR los centros motores del cerebro se encuentran activos, como Helmholtz lo había propuesto desde la segunda mitad del siglo XIX.

Durante los años 80, Mircea Steriade, de la universidad de Quebec, confirmó los descubrimientos de Evarts con respecto a la intensa activación de las células de salida motora y demostró que las interneuronas locales, sean excitatorias o inhibitorias, también descargan de manera frenética durante el sueño MOR. Steriade también demostró que la fuente de toda esta activación cortical es la formación reticular en el tallo cerebral que había sido descrita por Moruzzi y Magoun.

Estos son sólo algunos de los hallazgos que conforman la base de la moderna ciencia del sueño. Los estudios en esta área abarcan desde diversas observaciones en el sueño del hombre, hasta diseños experimentales en animales como el gato y la rata.

1.2 EL SUEÑO COMO MARCADOR BIOLÓGICO

Durante el día, el momento de aparición y la duración del sueño se encuentran regulados por un reloj biológico, que junto con parámetros como los picos de liberación hormonal, los ciclos de ingesta, el aumento y la disminución natural de las frecuencias cardíaca y respiratoria, y la acción de ciertos neuromoduladores constituyen lo que conocemos como ritmos circadianos, los cuales oscilan en un periodo aproximado de 24 horas y son comandados por la respuesta del núcleo supraquiasmático a la luminosidad ambiental.

Por su función en el organismo y sus parámetros bien establecidos, estos ritmos funcionan como marcadores para el diagnóstico de distintas patologías, el sueño en particular se ha relacionado con algunos trastornos neuropsiquiátricos, donde el orden de aparición y la duración de sus fases y la actividad cerebral característica de éstas presentan cierto grado de desregulación. Uno de los trastornos más relacionados con desórdenes en el sueño es la depresión.

1.3 ASPECTOS POLIGRÁFICOS DEL SUEÑO: LAS FASES DEL SUEÑO EN EL HOMBRE Y EN LA RATA

El sueño es un estado dinámico y con una actividad cerebral ampliamente descrita. Si a un durmiente le son colocados electrodos de registro electrofisiológico, pueden observarse cambios en la actividad encefálica y periférica del organismo, que se presentan de manera consecutiva formando ciclos con una duración de 90 a 110 minutos y se repiten de cuatro a cinco veces a lo largo de la noche.

1.3.1 El sueño en el hombre

En el 2007, un consenso de expertos de la Academia Americana de Medicina del Sueño propuso una nueva clasificación para los distintos estadios del

sueño, que hasta ahora prevalece. En esta clasificación la vigilia es considerada como fase 0; el sueño de ondas lentas (SOL), o sueño no MOR (conocido como NREM en inglés) se subdivide en las fases N1, N2 y N3 (previamente consideradas como fase III y IV, o sueño delta) y, por último, el sueño MOR o REM (figura 1) (Martínez-Vargas, 2014; (Malhotra & Avidan, 2014).

1.3.1.1 Vigilia

Durante la fase de vigilia el registro EEG muestra una coexistencia entre la actividad gama (mayor a 30 Hz) y la actividad beta (14-30 Hz), con una predominancia de actividad alfa (8-13 Hz) cuando el sujeto mantiene los ojos cerrados. En el electromiograma (EMG) submental se puede observar la actividad característica del tono muscular y disparos de alta amplitud con cada contracción muscular. Los canales de registro del EOG muestran actividad de parpadeo y de movimientos oculares. Cuando el sujeto comienza a sentir somnolencia, y los ojos se mantienen cerrados por largos periodos, el EEG muestra actividad alfa más prominente y el EMG comienza a presentar una disminución.

1.3.1.2 Fase N1

También llamada *fase de transición* o de *sueño ligero*, es la fase que normalmente sigue al estado de vigilia, con una duración aproximada de 1 a 7 minutos, y se caracteriza por una predominancia de la actividad teta con intermitencias de actividad alfa y ondas beta de baja amplitud. El EOG muestra movimientos lentos y el EMG submental mantiene un tono relativamente alto. La actividad periférica se constituye por escasos movimientos corporales, disminución de la frecuencia respiratoria y actividad cardiaca regular.

1.3.1.3 Fase N2

La fase N2 también es conocida como *fase intermedia*, debido al sitio que ocupa en el ciclo del sueño, y se presenta aproximadamente 20 minutos después de comenzar a dormir. La actividad en el EEG está compuesta por ondas de frecuencia teta y, algunas veces, pequeños periodos de actividad

rápida. Durante esta fase las ondas presentan una mayor amplitud en comparación con las de la fase N1, con apariciones de los llamados complejos K y de husos de sueño (actividad sinusoidal de 12 a 14 Hz), como se puede observar en la figura 1. El EOG no muestra movimientos oculares y el EMG submental presenta una baja tonalidad. Esta fase se asocia con una disminución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, así como una baja en el metabolismo cerebral.

1.3.1.4 Fase N3

Esta fase se compone por una predominancia de actividad delta (0.5 a 3.0 Hz) de alto voltaje en el EEG, por lo que también es conocida como *sueño delta*. No existen criterios específicos para la actividad del EMG y el EOG, pero generalmente el tono muscular presenta una tendencia decreciente y los movimientos oculares cesan casi por completo. También se ha registrado una baja respuesta a estímulos externos y un pico de liberación de somatotropina (hormona del crecimiento) durante esta fase.

1.3.1.5 Sueño MOR

El sueño MOR normalmente se presenta de 90 a 120 minutos después de comenzar a dormir, y el primer periodo suele ser más corto en comparación con los MOR subsecuentes. El EOG muestra ráfagas pronunciadas de actividad ocular, lo que da el nombre a esta fase. La actividad EEG muestra un patrón muy parecido al de la vigilia (actividad rápida y de bajo voltaje), por lo que también se le llama *sueño paradójico* o *sueño activo*. En contraste con las fases anteriores, la actividad periférica durante la fase MOR es significativamente alta: actividad respiratoria irregular y alta frecuencia cardiaca. En el EMG se puede observar un tono muscular prácticamente abolido. Cuando se practican despertares durante esta fase es muy común que el sujeto reporte ensoñaciones.

1.3.2 La rata como modelo experimental en el estudio del sueño

La actividad polisomnográfica del ciclo sueño-vigilia también ha sido descrita en modelos animales. Debido a que la rata es un modelo muy utilizado, la

descripción que Datta y Hobson (2000) hicieron de su actividad durante la vigilia, el SOL y el sueño MOR se ha convertido en referencia para muchas investigaciones.

1.3.2.1 Vigilia

En la rata la vigilia abarca del 18% al 25% del tiempo total en un registro de 6 horas, en donde el electrocorticograma (ECoG) muestra una alta frecuencia y bajo voltaje (40 a 60 μ V). El EMG, normalmente registrado en los músculos dorsales del cuello, presenta la actividad del tono muscular y disparos de alto voltaje cada vez que el animal mueve la cabeza o el cuello. Cuando se registra la actividad hipocampal se pueden observar oscilaciones teta acopladas a ondas de 5 a 13 Hz, dependiendo del estado atencional del animal.

1.3.2.2 Sueño de ondas lentas

El SOL corresponde a las fases N1, N2 y N3 en el hombre, y abarca entre el 55% y el 85% del tiempo en un registro de 6 horas. El ECoG muestra un enlentecimiento progresivo y un incremento en el voltaje (actividad delta), llegando a alcanzar ondas de 0.5 a 3 Hz y 200 a 400 μ V en su estado más profundo; la actividad en el hipocampo es muy parecida a la cortical. En el EMG se observa un tono mínimo y en ocasiones totalmente ausente. Conductualmente, el animal toma una postura en la que reclina el tren anterior sobre el abdomen o una posición fetal.

1.3.2.3 Sueño MOR

Durante el sueño MOR la actividad en la rata consiste en un ECoG de alta frecuencia y bajo voltaje (50-80 μ V), el registro hipocampal presenta oscilaciones teta sinusoidales de 5 a 7 HZ, más prominentes que durante la vigilia, y el EMG muestra el aplanamiento característico de la atonía muscular. Este periodo normalmente tiene una duración de 15 segundos a 4 minutos, y se presenta de 15 a 20 veces en un registro de 6 horas. Si se lleva un registro conductual se puede observar que, poco antes de entrar en esta fase, las ratas adoptan una posición curvada del cuerpo.

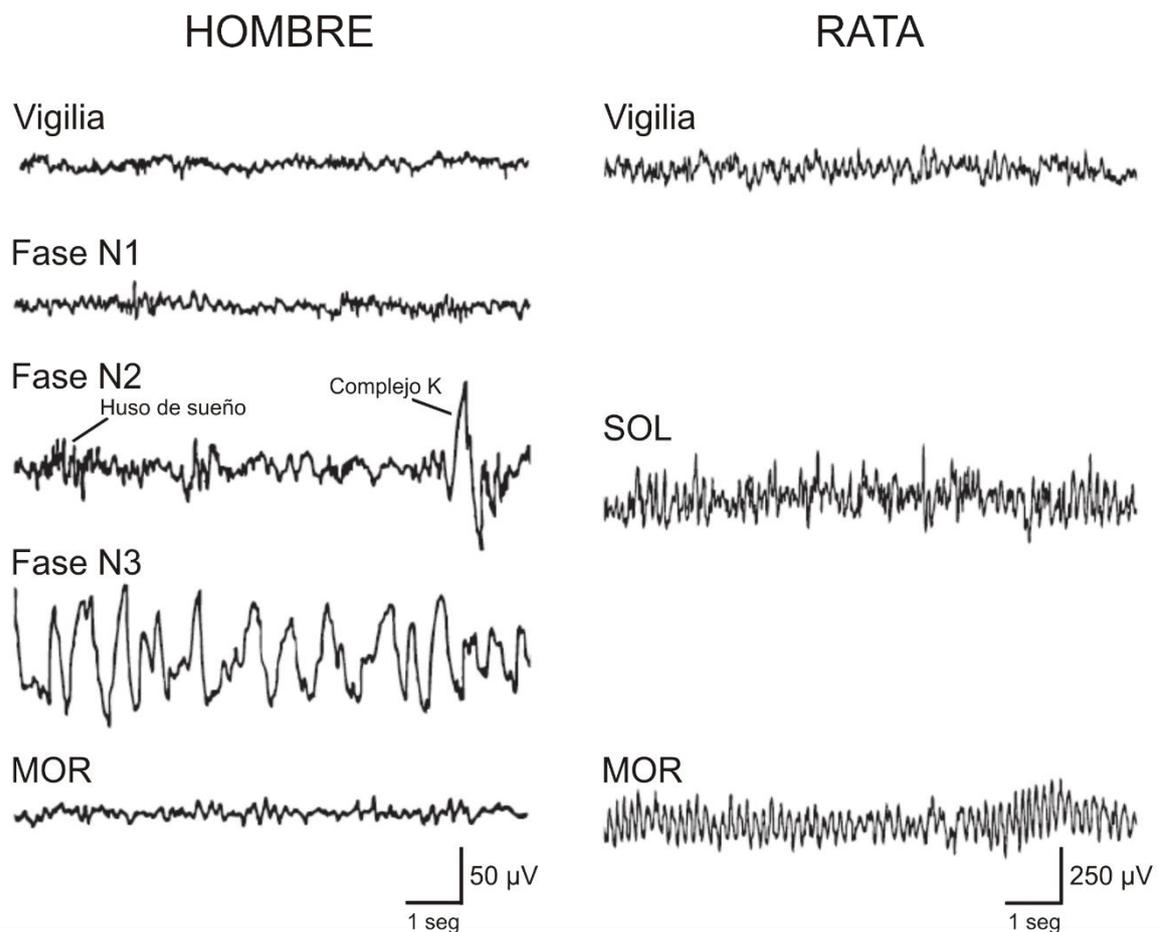


Figura 1. Captura de registros electroencefalográficos en el hombre y en la rata. *Del lado izquierdo se puede observar la actividad cerebral característica de las distintas fases del sueño en el hombre (de acuerdo a la clasificación de la Academia Americana de Medicina del Sueño en el 2007), en la fase N2 pueden observarse los Husos de sueño y los Complejos K. Del lado derecho se observa la actividad cerebral homóloga en la rata, en donde las fases N1, N2 y N3 del hombre equivalen a la actividad del sueño de ondas lentas (SOL).* Modificado de Brown et al. 2012.

1.4 MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Durante la vigilia se presenta una respuesta elevada a los estímulos ambientales, lo que nos permite llevar a cabo conductas de supervivencia específicas para cada especie y la manifestación de distintos procesos cognitivos. En el ser humano, la vigilia se acompaña de conciencia del medio que nos rodea y de ciertos estímulos generados internamente (Tortero & Vanini, 2010). En el EEG, la vigilia se reconoce por ondas de alta frecuencia y baja amplitud, determinadas por la desincronización en la actividad de las neuronas talámicas y corticales.

En el sueño existe una disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar el calor (Torterolo & Vanini, 2010). Durante el periodo de sueño se presentan, de forma gradual, cambios en la actividad cerebral y periférica del organismo, estos cambios son los que componen las distintas fases del sueño que, a excepción de la fase de sueño MOR, se caracterizan por una sincronización gradual en la actividad de las neuronas del tálamo y la corteza, la cual, a través del EEG, se observa como una disminución en la frecuencia y un aumento en la amplitud de las ondas.

¿Cuáles son los mecanismos neurales que se ven implicados en la generación y mantenimiento de la vigilia y los distintos estadios del sueño? En 1949, Moruzzi y Magoun publicaron un estudio que consolidó las bases de lo que después se conocería como sistema reticular activador ascendente o formación reticular (FR): red neuronal cuya activación e inactivación de los núcleos que la componen promueve los estados de sueño y de vigilia.

1.4.1 Neurofisiología de la vigilia

La distribución del ciclo sueño-vigilia, al igual que la transición de no MOR a MOR, se da mediante la activación e inhibición de los núcleos de la FR (figura 2). La activación de estos núcleos está mediada por la liberación y efecto de neurotransmisores y neuromoduladores promotores del sueño y la vigilia, dirigidos de manera circadiana por el núcleo supraquiasmático.

Estudios anatómicos y funcionales han demostrado que la FR mesopontina es donde se encuentra el principal componente activador ascendente del tronco encefálico, que genera activación electroencefalográfica y despertar cognitivo. Aunque mediante la estimulación eléctrica de la FR bulbar es posible desincronizar el EEG y producir despertar cognitivo, esta región está más relacionada con funciones somatomotoras, ventilatorias y autonómicas (Torterolo & Vanini, 2010).

Las neuronas glutamatérgicas de la FR mesopontina no se encuentran aglomeradas en un punto determinado, sino distribuidas entre otros grupos

neuronales específicos de la región. Boucetta et al. (2009) demostraron que un aumento en la actividad de neuronas glutamatérgicas está relacionado con la desincronización cortical. Se ha visto que fármacos que actúan bloqueando parcialmente la neurotransmisión glutamatérgica, como la cetamina, inhiben la vigilia y producen estados similares a la sedación o al coma farmacológico (Wolff & Winstock, 2006).

El *locus coeruleus* (LC) está ubicado en la región mesopontina dorsolateral y está compuesto en su mayoría por neuronas noradrenérgicas. Las neuronas noradrenérgicas del LC presentan una frecuencia alta de disparo durante la vigilia, que disminuye durante el SOL y se vuelve mínima durante el sueño MOR; con proyecciones ascendentes que van, por la vía dorsal, hacia el tálamo y, por la vía ventral, llegan directamente a la corteza cerebral (Tortero & Vanini, 2010). Se ha visto relacionado un aumento en la actividad de las neuronas del LC con la presencia de estímulos novedosos, lo que sugiere un papel importante en los procesos atencionales (España & Scammell, 2004).

La activación mesopontina se ve influenciada por la frecuencia de descarga y los niveles extracelulares de dopamina, que es liberada por los núcleos dopaminérgicos de la sustancia *nigra* de los ganglios basales y el área tegmental ventral (España & Scammell, 2004). Las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia *nigra* llegan al estriado dorsal, mientras que las del área tegmental ventral son dirigidas hacia la corteza prefrontal y el núcleo *accumbens* (Oades & Halliday, 1987). Estos mecanismos participan en la vigilia por estar asociados con funciones motoras y estímulos que dirigen la conducta de recompensa. Agonistas y antagonistas dopaminérgicos aumentan o disminuyen, respectivamente, la vigilia, por lo que la activación de estos núcleos participa en el alertamiento que acompaña los estados emocionales de signo positivo (Tortero & Vanini, 2010).

Los núcleos dorsales del rafe se encuentran a nivel del tronco encefálico y son los responsables de la liberación de serotonina (5-HT) en la FR; con inervaciones que alcanzan gran parte del encéfalo, incluyendo el área preóptica, el cerebro basal, el hipotálamo y el tálamo. La liberación serotoninérgica alcanza altos niveles durante la vigilia, disminuyendo durante el

SOL y cesando por completo durante el sueño MOR. Estudios hechos en roedores y humanos en los que se utilizaron inhibidores específicos de la recaptura de 5-HT, como la fluoxetina y el citalopram, demostraron que éstos incrementan la vigilia y disminuyen el sueño MOR. Por tanto, la serotonina es necesaria para promover los mecanismos de instalación del SOL y los mecanismos preparativos del sueño MOR (España & Scammell, 2004; Portas et al., 1998).

Las neuronas colinérgicas de la FR se concentran en el núcleo pedunculopontino (PPT) y el núcleo tegmental laterodorsal (LDT); se ha visto que estas neuronas se encuentran activas durante la vigilia y se reactivan durante el sueño MOR, por lo que juegan un papel bimodal en el ciclo sueño-vigilia. Las fibras del PPT y LDT presentan escasas proyecciones directas a la corteza, dirigiéndose, en su mayoría, a regiones como el tálamo, el hipotálamo lateral y el cerebro basal anterior (Satoh & Fibiger, 1986). La activación de los receptores nicotínicos y muscarínicos en el tálamo se ha visto relacionada con la desincronización cortical y la activación del cerebro basal (España & Scammell, 2004).

En el mantenimiento de la vigilia también se implican núcleos a nivel hipotalámico que actúan a través de la síntesis y liberación de péptidos y neurotransmisores. Existe una relación entre neuronas colinérgicas en el cerebro basal anterior (área localizada por delante del hipotálamo) y la activación tálamo-cortical, mediante proyecciones al neocórtex, hipocampo y núcleo reticular del tálamo. Fibras histaminérgicas son proyectadas desde el núcleo tuberomamilar del hipotálamo hacia el tálamo y la corteza cerebral, con una frecuencia de disparo alta en la vigilia y una tendencia decreciente durante el SOL y el sueño MOR (Airaksinen & Panula, 1988; Takahashi, Lin, & Sakai, 2006). Las hipocretinas 1 y 2 (también denominadas orexinas A y B) son neuropéptidos sintetizados en un pequeño grupo de neuronas localizadas en la región dorsal, posterior y lateral del hipotálamo. Estas neuronas hipocretinérgicas proyectan en forma difusa a amplias regiones del sistema nervioso central, actuando como excitadores (Tortorello & Vanini, 2010).

1.4.2 Neurofisiología del SOL

En 1917, Baron Von Economo observó que el insomnio se presentaba comúnmente en pacientes con encefalitis letárgica; debido a que ésta deterioraba el área preóptica y el cerebro basal anterior, comenzó a inferir que estas zonas podían estar involucradas en la regulación del sueño. Subsecuentemente, se realizaron estudios en los que se encontró que las neuronas del área preóptica ventrolateral (VLPO) ayudaban con los procesos de instauración del sueño, mientras que las del área preóptica media (MNPO) eran necesarias para el mantenimiento de este estado.

La actividad del VLPO es regulada por proyecciones de entrada provenientes de la retina y por proyecciones indirectas del núcleo supraquiasmático a través del hipotálamo dorsomedial (Lu, Shiromani, & Saper, 1999). Las neuronas del VLPO son excitadas mediante la captación de adenosina y, al activarse, éstas desencadenan procesos de inhibición, liberando GABA y galanina sobre diversos núcleos de la formación reticular activadora ascendente, específicamente sobre los núcleos histaminérgicos tuberomamilares y las fibras monoaminérgicas del LC y los núcleos dorsal y medial del rafe (Chamberlin et al., 2003; Chou et al., 2002).

Al igual que las neuronas del VLPO, las neuronas del MNPO proyectan e inhiben a los núcleos promotores de la vigilia en la FR; sin embargo, el área MNPO incrementa su actividad en respuesta al aumento de la presión homeostática del sueño, mientras que la activación del VLPO funciona para mantener el estado de sueño y regular el sueño profundo (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012).

Estudios realizados en animales han demostrado que el área preóptica y el cerebro basal anterior también se relacionan con las respuestas parasimpáticas durante el sueño NMOR, debido a que su estimulación se acompaña de respuestas como disminución de la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea, la respiración y la temperatura, junto con el decremento de actividad cerebral característica del sueño profundo (Jones, 2011). Durante este proceso, el núcleo del tracto solitario, ubicado en la médula oblongada dorsal, juega un

papel importante para modular la actividad visceral (De Andrés, Garzón, & Reinoso-Suárez, 2011).

De manera ascendente, las neuronas talámicas y corticales presentan una actividad sincronizada, que origina las oscilaciones delta del EEG durante el SOL. Además, un elemento clave para la generación de husos de sueño es la interacción mutua entre las neuronas reticulares GABAérgicas y las células talamo-corticales excitadoras (Buzsáki, 2006).

La actividad de las neuronas talámicas es controlada por *inputs* colinérgicos provenientes del PPT y el LDT; durante el sueño NMOR la actividad de estos núcleos decrece, por lo que la membrana de las neuronas talámicas y corticales se mantiene en reposo y cesan su actividad. Asimismo, el núcleo reticular del tálamo proyecta fibras GABAérgicas a los núcleos del relevo talamocorticales, generando potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSPs) en estas células (De Andrés et al., 2011).

1.4.3 Neurofisiología del sueño MOR

El sueño MOR, también conocido como sueño paradójico, es donde se presenta la actividad onírica. Aunque el sueño paradójico es precoz desde el punto de vista ontogenético, pues aparece desde etapas tempranas del desarrollo, filogenéticamente es reciente, ya que se presenta en mamíferos y aves, y probablemente no existe en peces y reptiles. Por lo tanto, puede caracterizar la emergencia de una función nueva en la evolución filogenética. Neurofisiológicamente, el sueño MOR parece ser el resultado de una sucesión de fenómenos que incluyen mecanismos serotoninérgicos preparativos y mecanismos catecolaminérgicos y colinérgicos de instalación (Calvo, 1983).

Los episodios de sueño MOR se acompañan de dos tipos de fenómenos que se distinguen neurofisiológicamente y poligráficamente de las otras fases del sueño (Calvo, 1983), los cuales, debido a sus características de ocurrencia, son denominados fenómenos tónicos y fenómenos fásicos.

1.4.3.1 Fenómenos tónicos durante el sueño MOR

Los fenómenos tónicos se presentan de manera continua, como los cambios en las transmisiones químicas (neurotransmisión y picos hormonales), la actividad eléctrica cerebral de alta frecuencia y bajo voltaje y la pérdida del tono muscular. Estudios clásicos de lesión y transección en gatos, al igual que técnicas de imagen realizadas en humanos durante el sueño MOR, han demostrado que el tegmento pontino es un sitio clave para las redes neuronales implicadas en la generación de este estado (Reinoso-Suárez, De Andrés, Rodrigo-Angulo, & Garzón, 2001). Neuronas en el LDT y el PPT ayudan a la generación de la activación cortical y la atonía muscular en el sueño MOR. El LTD y el PPT son el principal suministro de acetilcolina (ACh) en el tálamo, la ACh despolariza las neuronas talámicas que promueven la transmisión de información hacia los núcleos del relevo, controlando la activación cortical que es probablemente requerida para las ensoñaciones complejas presentes en el sueño MOR. Las neuronas del LTD y el PPT también activan a las neuronas promotoras de la atonía en la medula ventromedial; estas células medulares liberan GABA y glicina sobre las motoneuronas en las astas ventrales de la medula espinal y el tronco encefálico, produciendo su hiperpolarización (España & Scammell, 2004).

Monoaminas como la noradrenalina y la serotonina incrementan el tono muscular durante la vigilia a través de la excitación directa de las motoneuronas. En el sueño MOR, el decremento de la liberación de estas monoaminas, aunado al efecto de GABA y glicina, resulta en una dinámica de doble inhibición que mantiene la pérdida de tono muscular (España & Scammell, 2004). La inhibición de la síntesis de serotonina, mediante la administración de paraclorofenilalanina (PCPA), provoca una disminución importante del sueño de ondas lentas y del sueño MOR, por lo que existe una relación entre la disminución del sueño paradójico y la disminución de la síntesis de 5-HT. Durante la recuperación del sueño de ondas lentas y sueño MOR que sigue al insomnio provocado por la PCPA, existe una correlación significativa entre el aumento de la frecuencia de episodios de sueño MOR y el aumento de los niveles endógenos de 5-HT en el tallo cerebral (Calvo, 1983).

1.4.3.2 Fenómenos fásicos durante el sueño MOR

Por otra parte, los fenómenos fásicos se presentan en intermitencias, y los más característicos del sueño paradójico son los movimientos oculares rápidos y las ondas ponto-geniculo-occipitales (PGO). Los movimientos oculares rápidos son los que denominan a los episodios MOR y se presentan como movimientos sacádicos horizontales provocados por picos de excitación en los nervios abductores. Estos picos de excitación provienen de las áreas parabraquial y periabductora de la FR pontina, que proyectan haces de fibras colinérgicas a los núcleos abductores en la base del cuarto ventrículo (Reinoso-Suárez et al., 2001).

En 1959 Juvet y Michel observaron, al registrar la formación reticular pontina de gatos durante el sueño MOR, la aparición de picos de alto voltaje (200 a 300 μ V) y corta duración (100 ms) que ocurrían de manera aislada o en salvas. Posteriormente, el mismo tipo de actividad fue registrada en el cuerpo geniculado lateral y en la corteza occipital; por su distribución anatómica, estos potenciales fueron denominados ondas ponto-genículo-occipitales (PGO) (Calvo, 1983). La actividad PGO comienza a presentarse, heraldo del sueño MOR, al término del sueño de ondas lentas y sus salvas de disparos se relacionan con los movimientos oculares rápidos y los eventos sensoriales durante la actividad onírica (Reinoso-Suárez et al., 2001). Estudios experimentales han demostrado que la administración de antagonistas nicotínicos provoca una disrupción en la actividad PGO, lo que indica que ésta se ve mediada por mecanismos colinérgicos (Brown et al., 2012).

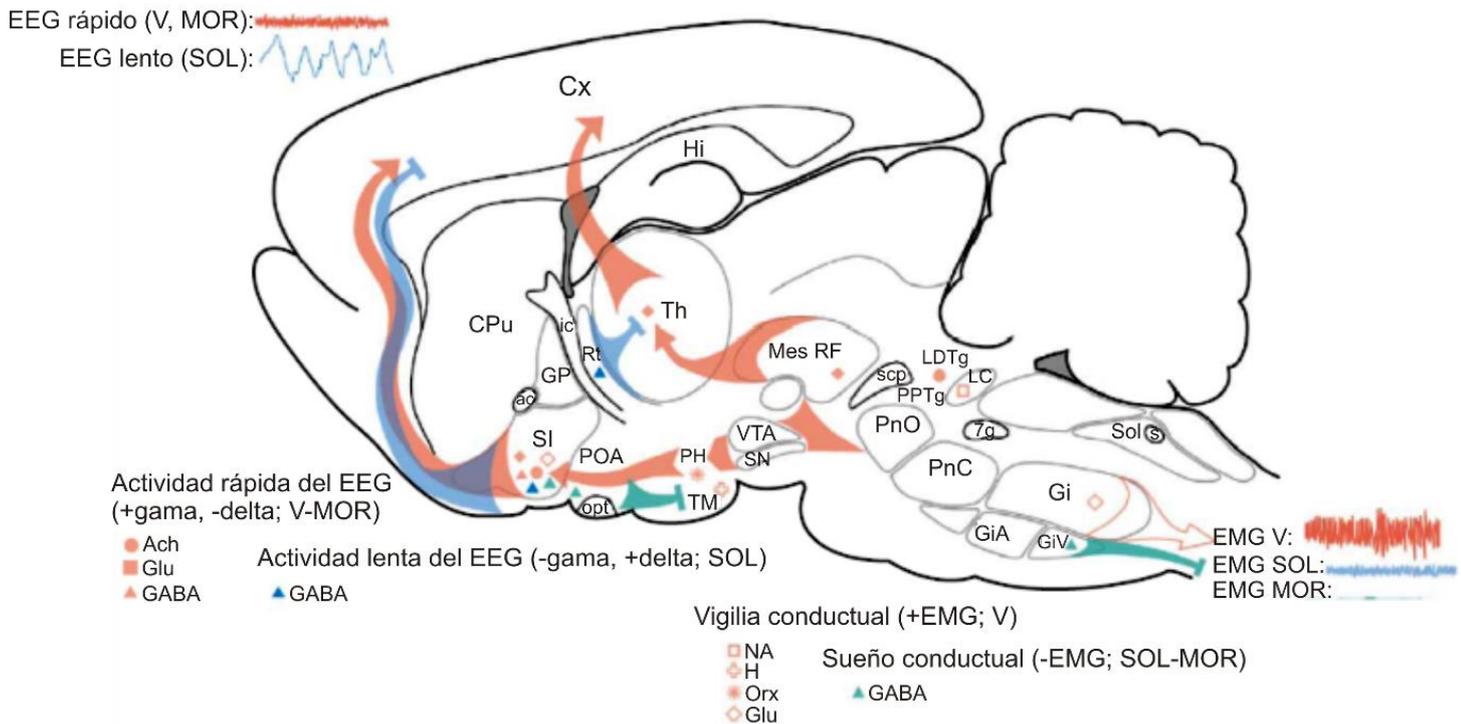


Figura 2. Vista lateral de un cerebro de rata en el que se esquematizan los núcleos y neurotransmisores que influyen en la actividad del ciclo sueño-vigilia. En la figura se muestran las neuronas que permanecen activas durante la vigilia y el MOR (símbolos rojo pálido) con proyecciones ascendentes a la corteza, relacionadas con la actividad rápida cortical, y algunas otras con proyecciones descendentes a la médula espinal, que estimulan la actividad muscular. También se muestran las neuronas que están activas durante el sueño (símbolos azules y verdes) con proyecciones ascendentes a la corteza, que promueven la actividad cortical lenta, y con proyecciones descendentes al tronco encefálico y la médula espinal, que disminuyen la excitación conductual y el tono muscular. Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma; V, vigilia; SOL, sueño de ondas lentas; MOR, sueño de movimientos oculares rápidos; Ach, acetilcolina; Glu, glutamato; NA, noradrenalina; H, histamina; Orx, orexina; Cx, corteza; CPu, putamen-caudado; ac, comisura anterior; SI, sustancia innominata; GP, globus pallidus; ic, cápsula interna; Rt, núcleo reticular del tálamo; POA, área preóptica; opt, tracto óptico; Th, tálamo; Hi, hipocampo; PH, hipotálamo posterior; TM, núcleo tuberomamilar; VTA, área tegmental ventral; SN, sustancia nigra; Mes RF, formación reticular mesencefálica; scp, pedúnculo cerebeloso superior; PnO, reticularis pontis oralis; PPTg, núcleo pedúnculo pontino tegmental; LDTg, núcleo tegmental laterodorsal; PnC, reticularis pontis caudalis; LC, locus coeruleus; 7g, séptimo nervio; Gi, núcleo gigantocelular; GiA, gigantocelular anterior; GiV, gigantocelular ventral; Sol, núcleo del tracto solitario; s, tracto solitario. Modificado de Jones B. 2005.

1.5 MODELOS EXPLICATIVOS SOBRE EL FENÓMENO DEL SUEÑO

Una vez delimitadas las áreas anatómicas, la fisiología y la neuroquímica implicadas en el ciclo sueño-vigilia, al igual que la relación que el ciclo mantiene con el ambiente externo de los organismos, se comenzaron a implementar modelos que explicaran las interacciones entre los distintos factores del dormir. Existen tres modelos que se aproximan desde una perspectiva específica a la dinámica subyacente a la vigilia y el sueño, que al integrarse los engloban como un fenómeno homeostático y circadiano, con mecanismos puntuales en el organismo que permiten el paso entre cada una de las fases que les componen.

1.5.1 Modelo de los dos procesos: el componente homeostático y el componente circadiano en la regulación del sueño

Alrededor de la década de los ochenta, Achermann y Borbély plantearon que la regulación del sueño estaba marcada por dos procesos: uno homeostático (denominado S) y otro circadiano (denominado C). El proceso circadiano aborda al sueño como un ritmo biológico, es decir, un proceso orgánico cuyo horario de ocurrencia es regulado por un reloj endógeno, que se ajusta a diversos estímulos ambientales. Por otro lado, el proceso homeostático se centra en el conjunto de reacciones fisiológicas que mantiene la constancia del medio interno del organismo.

El modelo de Achermann y Borbély propone que durante la vigilia se acumula cierta presión para dormir, que es disipada durante el sueño. Este proceso homeostático (S) consiste en una función monótona cuyo cambio de dirección (de acumulación a disipación y viceversa) ocurre al interactuar con dos funciones paralelas, una superior y una inferior, que dan los límites de variación del proceso S, y que son controladas por un proceso circadiano (C). El umbral superior (h) señalaría la transición de la acumulación a la disipación de S, marcando la iniciación del sueño; el umbral inferior (i) señalaría la transición de la disipación a la acumulación, marcando así el momento de despertar. Al modificar los valores de los umbrales “h” e “i”, el modelo permite predecir el momento del inicio y término del ciclo sueño-vigilia. Por último, podría existir un

tercer elemento, subyacente al reloj biológico y de carácter ultradiano, que ocurre durante el sueño y regula la manera en que se alternan el SOL y el sueño MOR durante el dormir (Aguilar-Roblero, n.d.; Borbély, 1982; Martínez-Vargas, 2014).

1.5.2 Modelo del flip-flop: integración de los sistemas neuroquímicos para la regulación de la vigilia y el SOL

Los mecanismos promotores de la vigilia se activan a través de las orexinas que libera el hipotálamo lateral (LH); permaneciendo activos, el *locus coeruleus* (LC) y los núcleos dorsales del rafe (DRN), con proyecciones noradrenérgicas y serotoninérgicas directas, inhiben el área preóptica ventrolateral (VLPO). Otro núcleo que se encuentra activo por las orexinas es el núcleo tuberomamilar (TMN), que contribuye a la excitación del LC y los DRN por un lado y, por otro, activa interneuronas inhibitorias en el área VLPO.

Cuando cesa la liberación orexinérgica el TMN, el LC y los DRN disminuyen su actividad, por lo que el freno que ejercían sobre el área VLPO deja de actuar y comienza la instauración del sueño. Al activarse el área VLPO sus proyecciones GABAérgicas y galaninérgicas inhiben a las neuronas del TMN, el LC y los DRN (Brown et al., 2012; Saper, Scammell, & Lu, 2005). Esta inhibición mutua entre las neuronas VLPO y las neuronas TMN/LC/DRN fue conceptualizada en forma de un cambio *flip-flop* (sube y baja), como se muestra en la figura 3.

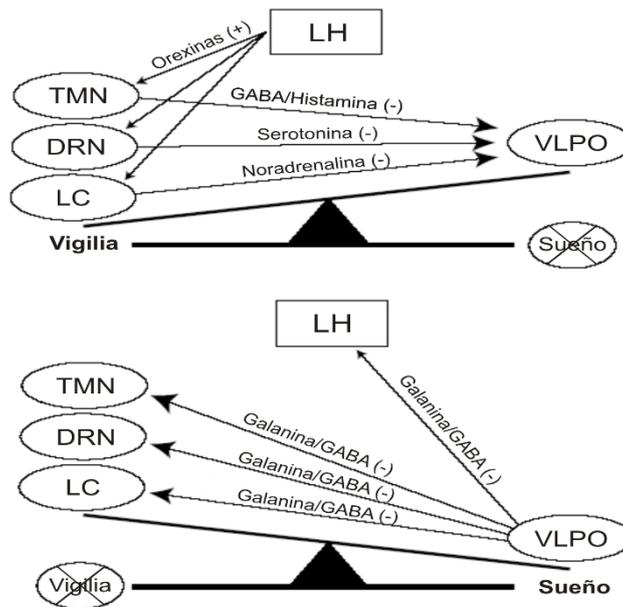


Figura 3. Modelo del “flip-flop” para las transiciones entre el sueño y la vigilia. Modificado de Brown et al., 2012.

1.5.3 Modelo de la interacción recíproca: la competencia entre células aminérgicas y colinérgicas en la alternancia del SOL y el sueño MOR

El modelo de la interacción recíproca, propuesto por Hobson y McCarley en 1977, plantea que la competencia continua que se da entre las neuronas colinérgicas y las neuronas aminérgicas reticulares es el proceso fisiológico básico de la alternancia de las fases del ciclo de sueño.

Al dormir, el sueño MOR se presenta cuando la actividad en las neuronas aminérgicas de desconexión MOR (REM-Off) ha alcanzado un nivel lo bastante bajo como para permitir que el sistema colinérgico de conexión MOR (neuronas REM-On) eluda su control inhibitorio. Entonces la población neuronal reticular colinérgica se vuelve espontáneamente activa y aparece la actividad cerebral característica del MOR, como se puede observar en la figura 4 (Hobson, 1988).

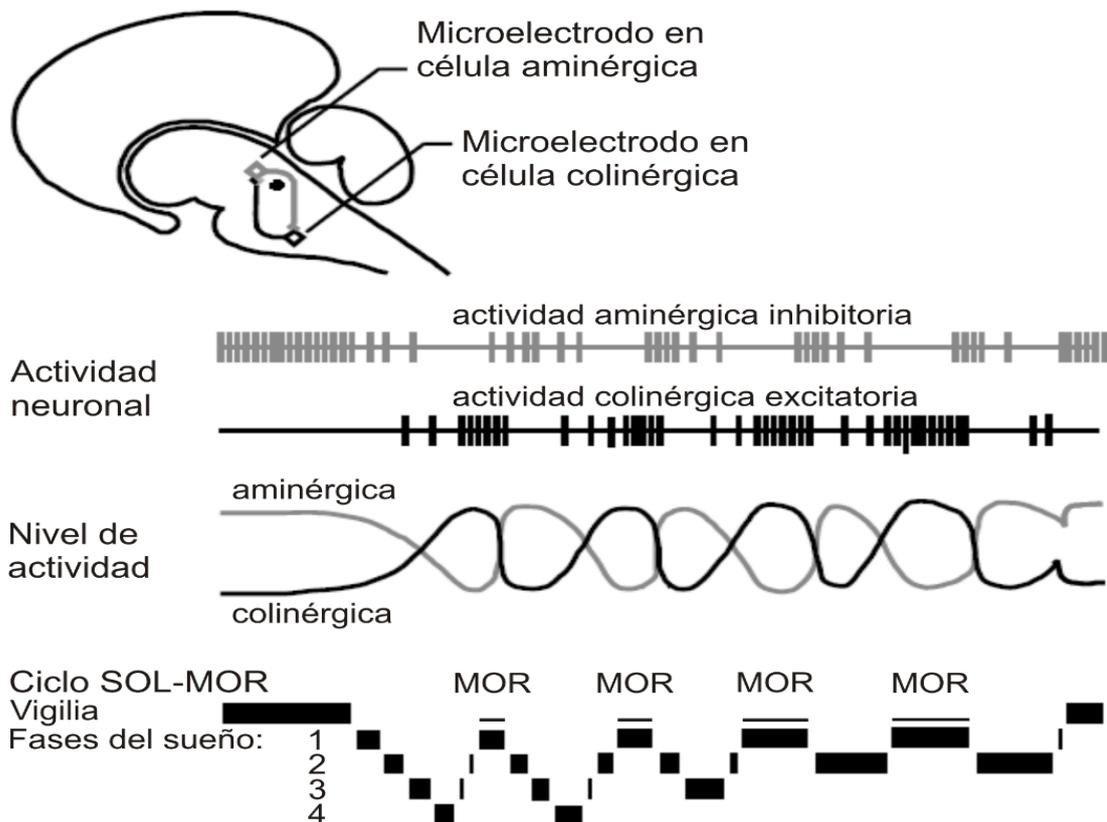


Figura 4. Modelo de la interacción recíproca. *Conexiones anatómicas recíprocas y curvas de actividad de las poblaciones de células colinérgicas gigantes excitatorias (conexión MOR) en interacción con células inhibitorias del locus coeruleus (desconexión MOR).* Modificado de Berger et al. 2003.

En resumen, el sueño es un proceso biológico que engloba ritmos circadianos, equilibrio homeostático y mecanismos neurofisiológicos de promoción y mantenimiento controlados por la formación reticular y otras estructuras cerebrales en conjunto, todos estos bajo un equilibrio que el organismo guarda con el ambiente y cuya interrupción origina un procesamiento patológico, con repercusiones en la regulación de diferentes actividades autonómicas del organismo, así como en el desempeño del procesamiento cognitivo. Por esto, el estudio del sueño y su relación con otras patologías adquiere importancia, resultando en un mayor entendimiento y su posterior aplicación en la salud.

2. DEPRESIÓN

Durante los siglos VI y V a. C. los hipocráticos ya hablaban de una alteración anímica, a la que llamaban melancolía, y definían por el conjunto de aversión a la comida, desesperación, insomnio, irritabilidad e intranquilidad, a lo que sumaban un ánimo triste característico. Posteriormente, en el siglo II d.C., Rufo de Éfeso propuso una nueva descripción que perduró por casi mil quinientos años, en la que se refería a la melancolía como una forma de locura crónica, no febril, en la que el paciente se mostraba anormalmente temeroso, triste, cansado de la vida, misántropo y que era frecuentemente acompañada de alguna idea delirante circunscrita.

Durante el siglo XVII los autores ya eran capaces de diferenciar claramente entre el temperamento melancólico y la enfermedad de la melancolía; denominando al primero como melancolía natural y a la segunda como melancolía no natural, atrabilis o melancolía adusta. Finalmente, durante el siglo XX, Kraepelin reúne la manía y a la melancolía en su carácter insano, y propone una tríada de síntomas a cada una, en la que a la melancolía corresponden la inhibición del pensamiento, el declive de los sentimientos y la inhibición motriz (Cobo, 2005).

La depresión se considera una anomalía del estado de ánimo, distinta a las variaciones y las respuestas emocionales habituales, que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en todo el mundo. Puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es de larga duración e intensidad moderada o grave; puede causar gran sufrimiento, alterar las actividades laborales, escolares, familiares y, en el peor de los casos, puede llevar al suicidio (OMS, 2017).

2.1 TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión es definida como un trastorno mental que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Puede ser recurrente o crónica y dificultar la capacidad para

afrontar la vida diaria. Incluso, en su forma más grave, puede conducir al suicidio (OMS, 2017).

El DSM-V (American Psychological Association (APA), 2013) dispone de una serie de criterios diagnósticos para una variedad de trastornos depresivos, basándose en reportes subjetivos por parte del paciente u observaciones hechas por personas cercanas y especialistas. El trastorno de depresión mayor en específico, se diagnostica cuando el paciente en cuestión presenta cinco o más de un enlistado de nueve síntomas, en un periodo de tiempo mínimo de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo (para una revisión más detallada consultar Trastorno de depresión mayor, en el apartado de Trastornos depresivos del manual).

Aunado a la presencia de los síntomas, el DSM-V especifica que éstos deben causar malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. El episodio de depresión no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de alguna sustancia o de otra afección médica; no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. También se toma en cuenta que no haya existido un episodio maníaco o hipomaníaco en la historia clínica.

2.2 NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

El estudio de las bases cerebrales de la depresión ha sido abordado por investigaciones clínicas y preclínicas con el objeto de esclarecer las distintas alteraciones provocadas por el trastorno. Se ha encontrado que existen estructuras o áreas cerebrales cuyo funcionamiento se ve alterado y un déficit en múltiples sistemas de neurotransmisión, dos aspectos que están estrechamente ligados.

2.2.1 Áreas cerebrales involucradas en la depresión

2.2.1.1 El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)

Ha sido reportado que una exposición crónica a eventos estresantes puede resultar en la manifestación de un episodio depresivo, por lo que en muchos casos el estrés se reconoce como un estado premórbido a la depresión. El eje HPA es la vía que modula la liberación de glucocorticoides en el organismo, la cual se activa en respuesta a estímulos estresantes y es dirigida por el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Al activarse las neuronas del PVN éstas secretan el factor liberador de corticotropina (CRF), el CRF liberado estimula la síntesis y liberación de adrenocorticotropina (ACTH) por la porción anterior de la glándula pituitaria; viajando a través del torrente sanguíneo, la ACTH llega a las células en la corteza de las glándulas adrenales, donde promueve la síntesis y liberación de glucocorticoides (cortisol en humanos, corticosterona en roedores). Bajo circunstancias fisiológicas normales el hipotálamo y el hipocampo responden al aumento de glucocorticoides en el organismo, ejerciendo una inhibición sobre el PVN y todo el eje HPA. Sin embargo, en condiciones patológicas el hipocampo y su conexión con el eje HPA se encuentran inmersos en un proceso de retroalimentación positiva, en donde el nivel de glucocorticoides en el organismo es tan alto que la inhibición del hipocampo no es suficiente para detener la activación del eje HPA, al contrario, el efecto resultante es una elevación constante de glucocorticoides en el sistema. Este proceso de retroalimentación positiva, de carácter patológico, ha sido ubicado en conjunto con la depresión (Nestler et al., 2002).

2.2.1.2 El sistema límbico

La conexión y el funcionamiento entre las estructuras anatómicas que conforman el sistema límbico están ligados al procesamiento emocional, por lo que se han relacionado con la depresión y con la acción de fármacos antidepresivos. Estudios *post-mortem* y de neuroimagen en pacientes depresivos han reportado reducciones en el volumen de materia gris y densidad glial en la corteza prefrontal y el hipocampo, regiones que se han relacionado con la manifestación de sentimientos de culpa y la sensación de impotencia. Estudios de imagen funcional, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, reportan un incremento crónico en la

actividad de la amígdala y la corteza cingulada en pacientes deprimidos, incremento que vuelve a la normalidad con tratamientos antidepresivos (Krishnan & Nestler, 2008). En un metaanálisis de seguimiento se observó que el volumen de la amígdala es menor en pacientes con trastorno depresivo mayor, comparado con sujetos control, y que el volumen aumenta en pacientes con trastorno depresivo mayor en medicación (Díaz & González, 2012).

2.2.1.3 El circuito de recompensa

El circuito de recompensa está compuesto por neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) que se proyectan hacia el núcleo *accumbens* (NAc), la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala basolateral y central (Russo & Nestler, 2013). La actividad de este circuito está vinculada con el componente motivacional de la conducta, dado que se activa ante estímulos placenteros e, como ha sido demostrado recientemente, incluso ante la expectativa de recompensa; lo que nos lleva a sugerir que una alteración en su funcionamiento puede provocar el síntoma de la anhedonia en el trastorno de depresión mayor (Nestler et al., 2002).

2.2.1.4 Los ganglios basales y su conexión con la corteza cerebral

Existe evidencia acerca de una anormalidad funcional en los circuitos que conectan a los ganglios basales con la corteza cerebral durante los trastornos afectivos. Los ganglios basales participan en la adquisición de hábitos motores y en el comportamiento orientado a objetivos, además de ser una estructura que recibe información de naturaleza polisensorial durante el aprendizaje. Sin embargo existen estudios en los que se ha visto que personas que han perdido volumen en el núcleo caudado también presentan pérdida en la capacidad de excluir pensamientos negativos (Bennett, 2011), lo que habla de la presencia de un trastorno de circuitos.

Esto ha llevado a plantear si es la disfunción en las conexiones de los ganglios basales un componente principal en patologías como la depresión, o si la patología se presenta debido a la conectividad aberrante de áreas como la corteza cingulada, el área frontal inferior o el sistema sensoriomotor con estas estructuras, lo que podría contribuir con la desregulación emocional, el

reconocimiento emocional deteriorado y la sintomatología psicomotora (Marchand, Lee, Suchy, Johnson, Thatcher & Gale, 2012).

2.2.2 Bases neuroquímicas de la depresión

2.2.2.1 Hipótesis de las monoaminas

La hipótesis de las monoaminas postula que la depresión es causada por una disminución en la actividad del sistema monoaminérgico, en el que se incluyen la neurotransmisión serotoninérgica, dopaminérgica y noradrenérgica, y se desarrolló basándose en que muchos de los efectos de fármacos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), ejercían su efecto sobre la neurotransmisión del grupo de las monoaminas. Diversos estudios realizados en el hombre y en modelos animales han confirmado la relación que existe entre el sistema monoaminérgico y la depresión; por ejemplo, un estudio realizado en pacientes deprimidos en remisión, sin tratamiento antidepresivo, reportó que la baja en los niveles de serotonina disminuye moderadamente el ánimo y en otro estudio realizado en pacientes con trastorno de depresión mayor no tratado se encontró que la densidad de la MAO-A, enzima que modula la degradación metabólica de monoaminas en el sistema nervioso central, estaba elevada en un 34% en comparación con sujetos control.

También se ha descrito, que el polimorfismo en la región promotora del gen humano para transportadores de serotonina (5-HTT) presenta su alelo o variante corta (S) en relación con una reducción cercana al 50% de los 5-HTT disponibles; mientras que, al investigar la influencia del polimorfismo funcional en el gen 5-HTT en las características morfológicas hipocámpales, se encontró menor volumen en la sustancia blanca y en la sustancia gris del hipocampo en el genotipo L/L de los pacientes con depresión en comparación con sujetos control.

Una región del cerebro que es de relevancia en la depresión y está ricamente innervada por células monoaminérgicas es la amígdala. En una investigación realizada por el grupo de Xiang en tejido *post-mortem* de 7 sujetos que padecieron trastorno de depresión mayor y 11 sujetos control, se encontró que

los receptores de dopamina D3, D2 y D4 (acoplados a proteínas Gi), en la amígdala, presentaban mayores niveles de expresión que los receptores D1 y D5 (acoplados a proteínas Gs). También se observaron niveles más altos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para el receptor D4 en el núcleo basal de la amígdala del grupo de pacientes con trastorno de depresión mayor. Por otra parte, se ha sugerido una disminución en la liberación y síntesis de noradrenalina en individuos deprimidos (Díaz & González, 2012).

2.2.2.2 Hipótesis glutamatérgica y GABAérgica

La hipótesis de las monoaminas resulta insuficiente para explicar la base de la depresión, por lo tanto se ha propuesto una hipótesis en la que se involucran alteraciones de los neurotransmisores glutamato y GABA. Estudios en pacientes con trastorno de depresión mayor muestran concentraciones más altas de glutamato y bajos niveles de GABA, que correlaciona con una proporción relativamente menor de sustancia blanca. También se han reportado concentraciones de glutamina, glutamato y GABA reducidas en las regiones prefrontal dorsomedial y dorsal anterolateral en pacientes con depresión, así como la expresión alterada de genes relacionados con liberación y síntesis de GABA y glutamato en la corteza del cíngulo anterior y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda: ambas regiones corticales mostraron una disminución de los transportadores gliales de glutamato de alta afinidad SLC1A2 y SLC1A3, al igual que una disminución de la glutamina sintetasa; de manera concomitante, los genes para la expresión de receptores ionotrópicos de glutamato AMPA1 y GluR-KA2 se encontraron elevados en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (Díaz & González, 2012).

2.3 TRATAMIENTOS

Los tratamientos más comunes para personas con trastorno de depresión son la intervención farmacológica y la psicoterapia, ambos pueden implementarse en conjunto o aislados, dependiendo de la agudeza de la patología. Los antidepresivos producen efectos terapéuticos similares pero difieren en sus efectos secundarios, lo que influye en la adherencia al tratamiento por parte del paciente, que finalmente se traduce en su efectividad clínica. Estos fármacos

se agrupan de acuerdo a sus características químicas y al efecto que ejercen sobre el sistema monoaminérgico y el resto del organismo.

Los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos son efectivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, sin embargo también actúan como antagonistas de los sistemas de neurotransmisión colinérgico, histaminérgico y adrenérgico, por lo que su efecto suele estar acompañado de alteraciones en el sistema periférico y su administración es un tanto restringida.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) restringen su efecto al sistema serotoninérgico y, por ligeras variaciones en la especificidad de los fármacos, al sistema noradrenérgico, lo que conlleva que no presenten los mismos efectos periféricos que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos y constituyan una mayor seguridad para el paciente al que se administran. Se ha descrito que los ISRS actúan sobre todo en los receptores presinápticos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{3C}, lo que facilita un incremento de serotonina en el espacio sináptico y la regulación a la baja (*downregulation*) de receptores 5-HT₂ (acoplados a proteínas G), que a largo plazo es acompañada por la mejoría de síntomas depresivos (Chávez-León, 2008). Un estudio llevado a cabo en modelos animales (Kelliher, Kelly, Leonard, & Sánchez, 2003) reportó que la administración crónica de fármacos ISRS resulta más efectiva que una administración aguda, sin embargo se ha visto que estos efectos en realidad dependen de la especificidad del fármaco, la concentración del componente activo, el modelo conductual y el paradigma de administración que se emplee en conjunto.

2.4 MODELOS ANIMALES PARA EL TRASTORNO DE DEPRESIÓN

La construcción de modelos animales en trastornos neuropsiquiátricos se basa, en primer lugar, en la recreación de los procesos etiológicos (fisiológicos, genéticos y ambientales) que causan la patología en el hombre: criterio conocido como validez de constructo. En segundo lugar, en la existencia de similitud fenomenológica entre aquello que se observa en el modelo y el proceso o trastorno que se busca modelar: criterio de validez de apariencia; y, por último, en la discriminación o reflejo eficiente de los efectos que

determinados tratamientos presentan en la condición humana que se pretende modelar: validez de predictibilidad (Nestler & Hyman, 2010; Escorihuela & Fernández-Turuel, 1998).

Existe una gama de modelos para el trastorno de depresión, donde las conductas que se inducen y estudian se califican como “conductas tipo depresivas”. La prueba de nado forzado (PNF) fue propuesta por Porsolt en 1977 como una alternativa para el desarrollo y medición de la eficacia de fármacos antidepresivos a los que posteriormente se les daría un uso clínico. La PNF consiste en observar a una rata cuando es obligada a nadar en un contenedor cilíndrico, de 40 cm de altura y 18 cm de diámetro, con un nivel de agua a 30 cm; en un inicio la rata puede presentar un periodo de actividad vigorosa (escalamiento) con el objetivo de escapar del contenedor, posteriormente cesará la actividad hasta emitir conductas de desplazamiento (nado) o solamente los movimientos necesarios para mantenerse a flote y con la cabeza fuera del agua (inmovilidad). Porsolt propuso que la conducta de inmovilidad es un indicador de que la rata ha entrado en un estado de desesperanza en el que aprendió que el escape del contenedor resulta imposible (Porsolt, Le Pichon, & Jalfre, 1977). La aplicación de la PNF consiste en dos sesiones, la primera tiene una duración de 15 minutos y es en la que se induce la conducta tipo depresiva, la segunda se aplica 24 h después, tiene una duración de 5 minutos y es durante la cual se cuantifica el tiempo que la rata emite las conductas de escalamiento, nado o inmovilidad.

El trabajar con modelos como este permite el estudio de la depresión de una forma puntual y maleable, ya sea para el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos o para analizar la relación entre la depresión y otras patologías. La aplicación clínica de estos hallazgos tal vez no se presente de manera inmediata, pero el enriquecimiento en el entendimiento de la depresión y su relación con otros trastornos puede servir como apoyo o base para futuras investigaciones.

3. SUEÑO Y DEPRESIÓN

3.1 ALTERACIONES DEL SUEÑO PROVOCADAS POR LA DEPRESIÓN

Los disturbios del sueño son de los síntomas más reportados durante la depresión, aproximadamente 80% de los pacientes con este trastorno reportan insomnio y del 15 al 35% reportan padecer hipersomnias. El análisis EEG del sueño ha ayudado a observar que estos cambios no se limitan a la dificultad para conciliar el sueño o a la somnolencia, sino que la distribución del sueño en general se encuentra alterada.

Se ha reportado que pacientes con depresión presentan una alteración en la continuidad del ciclo de sueño, constituida por una latencia prolongada al dormir, aumento en el número de despertares durante el transcurso de la noche y un despertar diurno anormalmente anticipado, todo esto aunado a una sensación de falta de descanso. Por otro lado, estos pacientes también muestran una desinhibición al sueño MOR, que conlleva un acortamiento en la latencia y una prolongación en la duración del primer sueño MOR de la noche, un aumento en el número de episodios y una densidad elevada en la frecuencia de los movimientos oculares rápidos. A través del análisis cuantitativo computarizado del EEG, en el que se analiza la amplitud (potencia) en las ondas de las bandas delta, teta, alfa, beta y gama, se ha visto que los pacientes con depresión presentan una disminución en la potencia de la banda delta y un incremento en la densidad de potencia en la banda teta (Steiger & Kimura, 2010).

Los cambios en el sueño también se han observado de manera consistente en modelos animales; los trabajos de Achermann y Borbély (2011) en modelos de vigilia prolongada reportaron que la fase que resulta más afectada tras estas manipulaciones es el SOL, como se reporta en pacientes con depresión que presentan insomnio.

Una revisión llevada a cabo por M. Berger y colaboradores (2003), basada en el modelo de la interacción recíproca de Hobson y McCarley como aproximación explicativa a las interrupciones del sueño en pacientes con depresión (figura 5), reporta que el acortamiento en la latencia a MOR provocada por la administración de colinomiméticos muestra efectos mucho

más fuertes en sujetos deprimidos que en sujetos control y que la manipulación del ciclo sueño-vigilia, mediante la privación de sueño o el corrimiento instrumental de las fases, parece aliviar los síntomas depresivos temporalmente.

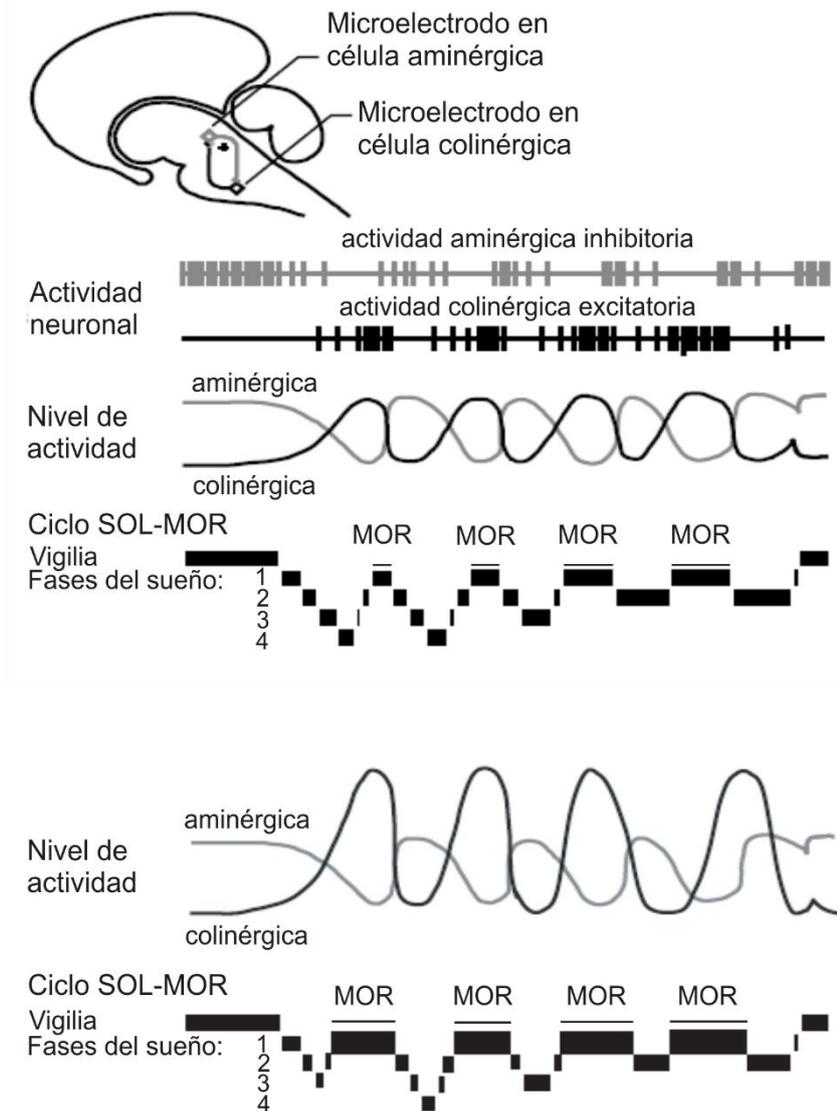


Figura 5. Modelos de interacción recíproca en sujetos control y sujetos con depresión. *Curvas de actividad aminérgica y colinérgica y su repercusión sobre el ciclo de sueño de acuerdo al Modelo de la interacción recíproca en sujetos control (superior) y sujetos con depresión (inferior).* Modificado de Berger et al. (2003).

También se ha hipotetizado que los cambios en el sueño y la conducta depresiva se deben a un funcionamiento anormal en la corteza prefrontal (CPF). En la rata, la corteza prelímbica e infralímbica (corteza ventro medial) son consideradas el área homóloga a la CPF del hombre y se ha investigado el efecto de lesiones excito-tóxicas en estas zonas, encontrando que estos daños llevan a un acortamiento en la latencia y un aumento del sueño MOR, una fragmentación del ciclo de sueño y un aumento en el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Chang et al., 2014).

Abordado desde otro punto de vista, podría ser que las alteraciones en el sueño actúen como un factor de predisposición a la depresión. Cerca del 64% de pacientes con trastornos en el ritmo circadiano del sueño, como el síndrome de la fase del sueño retrasada, han reportado padecer episodios depresivos de moderados a severos. Por lo que el retraso en las fases del sueño puede ser un marcador circadiano que funge como factor etiológico de la depresión (Okawa, 2011). Estos datos sugieren una fuerte relación bidireccional entre las alteraciones del sueño y la depresión.

3.2 EFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS SOBRE EL SUEÑO

Los efectos sobre el sueño son algo común tras la administración de fármacos antidepresivos y se ha observado que éstos varían de acuerdo a la familia del fármaco en cuestión. Investigaciones clínicas han reportado que la reboxetina disminuye la eficiencia del sueño e incrementa la aparición de despertares durante la fase N2, también que la duloxetina y los antidepresivos tricíclicos incrementan la duración de la fase N3 y que la clomipramina y la imipramina disminuyen el SOL. En cuanto al sueño MOR los estudios reportan que los antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, los ISRS y los inhibidores de la monoaminoxidasa provocan supresión del MOR: latencia prolongada, decremento del tiempo total y disminución en el número de episodios.

La supresión del sueño MOR y el incremento de SOL como efecto de fármacos antidepresivos también se observa en modelos animales, las administraciones intraperitoneales de clomipramina en ratones muestran un decremento de MOR y un aumento en el SOL, aunados a una reducción en la densidad de la banda

teta y un aumento en la densidad de la banda delta en el análisis de potencia. Estos efectos son similares a los observados tras administraciones de reboxetina y ambos se asemejan a los afectos reportados en pacientes en tratamiento con antidepresivos (Steiger & Kimura, 2010).

Dos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, que forman parte de los fármacos administrados de primera mano para el trastorno de depresión, han sido comparados para evaluar sus efectos sobre la calidad del sueño en pacientes con trastorno de depresión mayor. Con lo que se encontró que la administración de fluoxetina o citalopram durante 8 semanas no difiere en la mejora de la calidad de sueño, pero existe un mayor índice de correlación positiva entre las mejoras en la calidad de sueño y la disminución de síntomas depresivos en pacientes tratados con citalopram (Shahsavand-Ananloo, 2013).

También se han reportado diferencias tras la administración de fluoxetina o citalopram en otros fenómenos, como es el caso de la comorbilidad epilepsia-depresión en modelos animales (Díaz-Jiménez et al., 2015; Garay-Cortes, 2017). Estos datos indican la importancia de investigar cuál es el efecto del grado de selectividad de los fármacos, en este caso para las alteraciones del sueño en relación con la depresión.

La relación entre los mecanismos neurofisiológicos del sueño y la neurobiología de la depresión sigue siendo estudiada; además de la comparación contra grupos control en los registros polisomnográficos, es necesario el seguimiento de la distribución del sueño desde que se presentan los primeros síntomas depresivos, en la clínica esto viene acompañado de problemas prácticos y metodológicos, pero el uso de modelos animales nos facilita el acceso si se realiza el modelo experimental adecuado. Esto también podría ayudar al desarrollo de fármacos antidepresivos que presenten un menor efecto sobre la distribución del sueño.

4. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la relación que existe entre la neurobiología de la depresión y los mecanismos neurofisiológicos del ciclo sueño-vigilia es común que pacientes con depresión presenten alteraciones del sueño. Los estudios polisomnográficos en estos pacientes normalmente se realizan una vez que ya han sido diagnosticados, esto dificulta observar a detalle cuáles son los cambios que se van presentando sobre el ciclo sueño-vigilia desde la aparición de los primeros síntomas depresivos.

Trabajar con modelos animales permite el control sobre el momento en que se inducen las conductas tipo depresivas, lo que facilita la adquisición de registros polisomnográficos antes, durante y después de la manifestación de dichas conductas y posteriormente analizar cuáles son los cambios cualitativos (arquitectura del sueño) y cuantitativos (potencia espectral) que el organismo presenta desde el origen del curso de la depresión. También nos permite observar si la administración de un fármaco antidepresivo, en este es caso fluoxetina, revierte los cambios en el sueño provocados por las conductas tipo depresivas. Lo que nos lleva a plantear las siguientes preguntas de investigación:

- 1) ¿Cuál es el efecto de la administración de fluoxetina sobre la manifestación de conductas tipo depresivas durante la prueba de nado forzado?
- 2) ¿Qué cambios provoca la inducción de conductas tipo depresivas, mediante la PNF, sobre la arquitectura del sueño? ¿estos cambios pueden ser revertidos mediante la administración de fluoxetina?
- 3) ¿Qué cambios provoca la inducción de conductas tipo depresivas sobre la potencia espectral del ciclo sueño-vigilia? ¿estos cambios se pueden revertir mediante la administración de fluoxetina?

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1 HIPÓTESIS:

- La administración de fluoxetina disminuye la expresión de conductas tipo depresivas durante la prueba de nado forzado.
- La conducta tipo depresiva, inducida mediante la PNF, provoca cambios en la arquitectura del sueño.
- La administración de fluoxetina revierte los cambios que la conducta tipo depresiva provoca sobre la arquitectura del sueño.
- La conducta tipo depresiva, inducida mediante la PNF, provoca cambios en la distribución de la potencia espectral durante el sueño.
- La administración de fluoxetina revierte los cambios en la distribución de la potencia espectral provocados por la conducta tipo depresiva.

5.2 VARIABLES

5.2.1 Variables independientes:

Prueba de nado forzado

En la que una rata es puesta a nadar en un contenedor cilíndrico de cristal, con un nivel de agua a 30 cm de altura, y se califican las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento. Su aplicación consta de dos sesiones separadas por un intervalo de 24 h, con una duración de 15 minutos para la primera sesión y 5 minutos para la segunda.

Administración sub-aguda de fluoxetina

En la que se administran 10 mg/Kg de peso 3 h, 18 h y 23 h después de la primera sesión de la prueba de nado forzado.

5.2.2 Variables dependientes:

Conducta tipo depresiva

Estimada de acuerdo al tiempo de inmovilidad que la rata mantiene durante la PNF. La inmovilidad se expresa conductualmente por la emisión de los movimientos necesarios para que la rata se mantenga a flote.

Arquitectura del sueño

Construida a partir de la distribución de las fases de vigilia, SOL y sueño MOR durante un registro polisomnográfico con duración de 6 h.

Potencia espectral

Determinada por el voltaje alcanzado por las ondas del EEG en un espectro de frecuencias que va de 1 a 30 Hz.

5.3 OBJETIVOS

5.3.1 Objetivo general:

Analizar los cambios en la arquitectura y la potencia espectral del ciclo sueño-vigilia provocados por la PNF y la aplicación sub-aguda de fluoxetina.

5.3.2 Objetivos específicos:

- Analizar si la administración sub-aguda de 10 mg/Kg de FLX disminuye la expresión de conductas tipo depresivas durante la PNF.
- Analizar los cambios en la distribución de las fases del ciclo de sueño antes, durante y después de la inducción de conductas tipo depresivas.
- Analizar los cambios en la potencia espectral de las distintas fases del ciclo de sueño antes, durante y después de la inducción de conductas tipo depresivas.
- Evaluar los cambios en la arquitectura y la potencia espectral del sueño cuando la inducción de conductas tipo depresivas es acompañada de una administración sub-aguda de fluoxetina.

6. MATERIALES Y MÉTODO

6.1 MATERIALES

- Electrodo bipolares de acero inoxidable para registro
- Electrodo monopolar en forma de clavo para registro
- Tornillos de acero inoxidable
- Conectores Header dobles rectos macho y hembra
- Aparato estereotáxico David Kopf 1470
- Taladro dental FOREDOM modelo 21b
- Amplificadores GRASS PK511
- Sistema de conversión análogo/digital ADQCH8 desarrollado en el laboratorio (Valdés-Cruz, Magdaleno-Madrigal, Martínez-Vargas, Fernández-Mas & Almazán-Alvarado, 2008)
- Cilindros de cristal de 35 cm de alto 17 cm de diámetro
- Cámara Nikon
- Vibrátomo PELCO 101 Sectionary System
- Báscula
- Báscula analítica
- Equipo de cómputo
- Material quirúrgico
- Jeringas de 3 ml
- Esponjostan Jhonson & Jhonson Medical

6.2 SUSTANCIAS

- Acrílico dental (Nic-Tone)
- Cera de hueso
- Anestésico disociativo (Hidrocloruro de Ketamina, Anesket 100mg/ml)
- Relajante muscular (Hidrocloruro de Xilacina, Sigma 100mg/ml)
- Antisépticos (alcohol, agua oxigenada, yodo)
- Solución salina (NaCl, al 0.9%) CS PISA
- Fluoxetine (hydrochloride) 500mg, Cayman Chemical Company
- Pentobarbital sódico, Pisabental 100 ml
- Agua miliQ
- Monofosfato de sodio
- Difosfato de sodio
- Paraformaldehído en polvo
- Alcoholes a diferentes concentraciones (70, 95 y 100%)
- Xileno
- Agua destilada
- Ácido acético
- Acetato de sodio
- Cristales de violeta

6.3 MÉTODO

6.3.1 Animales

Se utilizaron 24 ratas macho Wistar de entre 3 y 4 meses de edad con peso de 280 a 350 g. Fueron alojados en grupos de 5 ratas en cajas de acrílico con agua y comida *ad libitum* y ciclo de luz/oscuridad de 12 h a una temperatura constante de 23 °C. Los animales fueron proporcionados por el bioterio del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo las especificaciones técnicas de la norma Oficial Mexicana de la SAGARPA NOM-062-ZOO-1999, para la reproducción, cuidado y uso de animales de laboratorio y con la aprobación del comité de ética del INPRFM.

6.3.2 Cirugía estereotáxica

Los animales fueron anestesiados con Ketamina (100 mg/kg) y Xilacina (20 mg/kg), se montaron en el aparato estereotáxico y se les implantó un electrodo bipolar de acero inoxidable en el área del giro dentado del hipocampo izquierdo, con las coordenadas de Paxinos y Watson (Paxinos & Watson, 2007) AP: -3.6; L: 2.0; H -3.5. Se colocaron electrodos monopolares subdurales bilaterales en la corteza prefrontal, referenciados a un tornillo en la corteza parietal para el hemisferio derecho y uno en la corteza occipital en el hemisferio izquierdo. También fueron colocados dos electrodos monopolares en los músculos dorsales del cuello para registro electromiográfico. Todo se soldó a un Header doble macho recto y se fijó al cráneo con acrílico dental. Después de la cirugía los animales fueron alojados individualmente durante siete días en una cámara de vidrio de 50x27x30 cm para su recuperación y habituación a las condiciones de registro.

6.3.3 Adquisición de los registros polisomnográficos

Se realizaron cuatro registros polisomnográficos, mediante amplificadores GRASS PK511 y el sistema ADQCH8 en un equipo de cómputo, con duración de 6 h y un espacio de 24 h entre el inicio de cada registro. Los registros estuvieron compuestos por cuatro canales, en el primero se registró la actividad de la corteza prefrontal izquierda, en el segundo la actividad de la corteza

prefrontal derecha, en el tercero la actividad hipocampal y en el cuarto la actividad muscular (como se observa en la figura 6). Se denominó a los registros de la siguiente manera: primer registro como línea base (LB), segundo registro como posterior a la pre-PNF (RPPNF), tercer registro como posterior a la PNF (RPNF) y cuarto registro como registro final (RF).

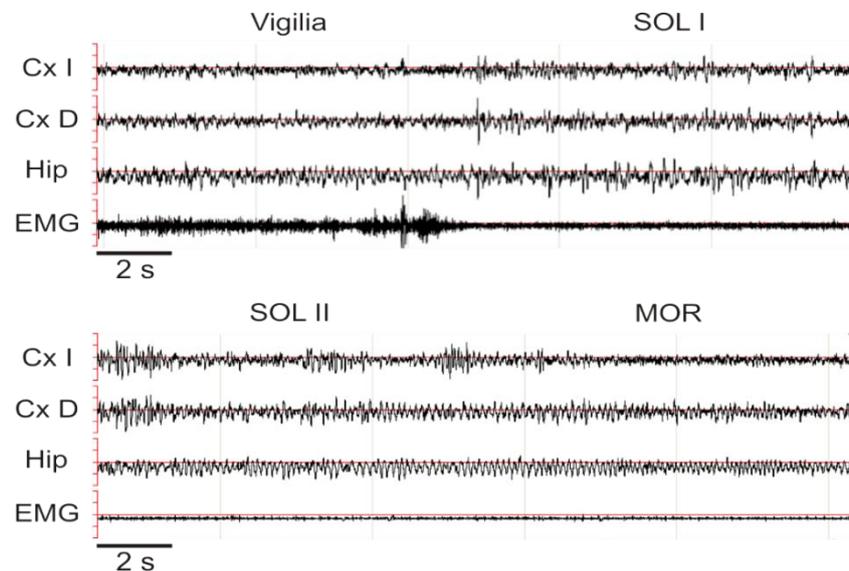


Figura 6. Registros polisomnográficos de las transiciones de vigilia a SOL I y de SOL II a MOR. Registros obtenidos en nuestro laboratorio. Cx I, corteza izquierda; Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo; EMG, electromiograma.

6.3.4 Potencia espectral

Para el análisis de potencia espectral se seleccionaron tres ventanas de tiempo de un minuto de duración para cada fase (vigilia, SOL 1, SOL 2 y MOR) en cada registro. Tomando en cuenta la actividad aleatoria y los cambios en la excitabilidad neuronal que se van presentando durante los ciclos del sueño, se procuró obtener la primera ventana de la primera aparición de cada fase, la segunda ventana de la fase más próxima a la mitad del registro y la ventana final de la fase más cercana al término de los registros.

Posteriormente se utilizó la transformada rápida de Fourier como estimador espectral y el algoritmo Wavelets mediante un software descrito anteriormente en trabajos del laboratorio (Fernández-Mas, Valdés-Cruz, Martínez, Magdaleno-Madrigal, Almazán, Martínez-Vargas y Fernández-Guardiola, 1998).

6.3.5 Prueba de nado forzado (PNF)

La pre-PNF se llevó a cabo 1 h antes de la adquisición del segundo registro y la PNF 24 horas después (1 h antes del tercer registro); se usó un cilindro de cristal, con 30 cm de agua a temperatura ambiente (25-28° C). Se colocó al animal en el cilindro durante 15 minutos para la pre-PNF. 24 h después se colocó al animal en el cilindro con agua en las mismas condiciones durante 5 minutos para la PNF, ambas fueron videograbadas para análisis *offline*.

6.3.6 Administración de la fluoxetina (FLX)

La fluoxetina (FLX) fue pesada en una báscula analítica y disuelta en 2 ml/Kg de solución salina (NaCl al 0.9%) como vehículo (Vh) y se administró vía intraperitoneal en 3 dosis con una concentración de 10 mg/kg cada una. Las aplicaciones se realizaron 3, 18 y 23 h posteriores a la pre-PNF.

6.3.7 Análisis histológico

Al final de los procedimientos experimentales los animales fueron eutanizados con una sobredosis de pentobarbital sódico. Posteriormente fueron perfundidos vía intracardiaca con *buffer* de fosfatos y paraformaldehído al 4%, para fijar y extraer el tejido cerebral. Una vez extraído el cerebro se mantuvo sumergido por 7 días en paraformaldehído al 4%.

Se realizaron cortes histológicos coronales de 100 μ m con un vibrátomo. Con el objetivo de comprobar la trayectoria de los electrodos, los cortes fueron colocados en portaobjetos gelatinados y se realizó la técnica de tinción de Nissl, sumergiéndolos en xilol, alcohol en diferentes concentraciones (70%, 95% y 100%) y *buffer* de Nissl. Al terminar el procedimiento de tinción los cortes fueron digitalizados para la verificación del sitio de registro.

6.3.8 Grupos experimentales (figura 7)

- Control PNF (CPNF): se alojó a los animales en cajas individuales y al alcanzar el rango de 280-350 g de peso se les aplicó la pre-PNF y 24 h después la PNF.

- PNF+FLX: se alojó a los animales en cajas individuales y al alcanzar el rango de 280-350 g de peso se les aplicaron las sesiones de nado forzado acompañadas de la administración de fluoxetina.
- Control sueño (CS): se les implantó y se tomaron los registros polisomnográficos; las sesiones de nado forzado fueron una hora antes del tercer y cuarto registro respectivamente.
- Sueño+FLX (SFLX): se les implantó y se tomaron los registros polisomnográficos; las sesiones de nado forzado fueron una hora antes del tercer y cuarto registro y se administraron las dosis de fluoxetina 3, 18 y 23 h posteriores a la pre-PNF.

6.3.9 Análisis estadístico

Para la prueba de nado forzado se calificaron las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento de acuerdo a la predominancia de cada una de éstas en cuentas de cinco segundos. Una vez calificadas las PNF se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar las medias correspondientes a cada uno de los grupos experimentales.

En la arquitectura del sueño se analizó la aparición promedio por hora (APH), el número (NUM), el tiempo total (TT), la duración promedio y la latencia para cada una de las fases, obtenidos mediante el programa WinSleep (RSW V2.99) desarrollado en el laboratorio (Fernández-Guardiola, Martínez, Fernández-Mas, 1995; Valdés-Cruz et al., 1997). Posteriormente se llevó a cabo un ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor, con los grupos CS y SFLX constituyendo el factor inter-sujetos (denominado factor grupos) y los registros polisomnográficos constituyendo cuatro niveles (uno por registro) del factor intra-sujetos (denominado factor registros).

Para el análisis de potencia espectral se obtuvieron los valores ASCII de las ventanas de tiempo seleccionadas en cada fase del ciclo sueño-vigilia para las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz, mediante el software ADQCH8 desarrollado en el laboratorio. Una vez obtenidos los valores ASCII éstos fueron normalizados $(Z \frac{x_i - \bar{x}}{s})$ para la obtención de los valores Z correspondientes para cada banda en cada canal. Los valores Z fueron

analizados con un ANOVA de tres factores con medidas repetidas en dos factores, con los grupos CS y SFLX constituyendo el factor inter-sujetos (denominado factor grupos) y como factores intra-sujetos los registros polisomnográficos (con cuatro niveles, denominado factor registros) y las tres ventanas de tiempo, cada una dividida en dos, obtenidas de cada fase del ciclo sueño-vigilia (con seis niveles, denominado factor tiempo). Se utilizó el programa Excel Microsoft y SPSS 20 para el análisis y la graficación de los resultados.

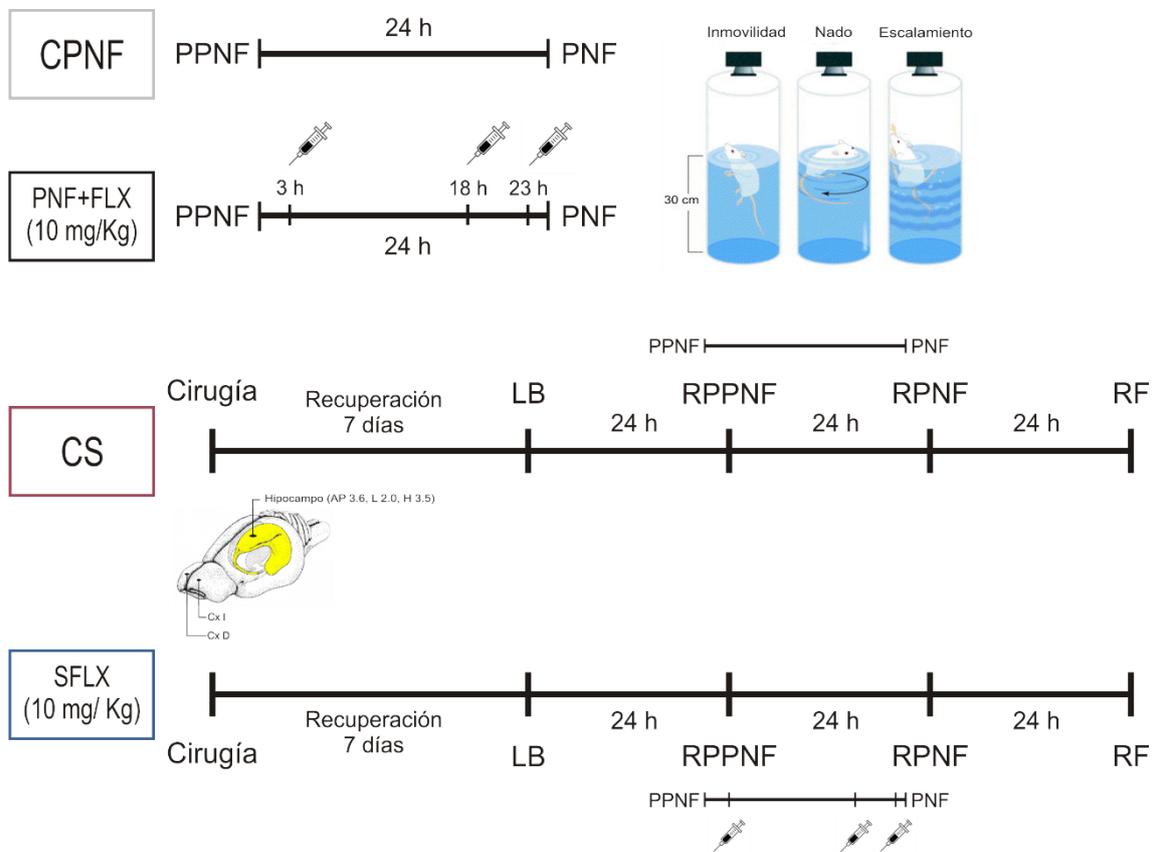


Figura 7. Representación esquemática del método llevado a cabo durante el experimento.

7. RESULTADOS

7.1 HISTOLOGÍA

Los electrodos implantados en todos los animales que conformaron los grupos CS y SFLX se ubicaron en el área del giro dentado del hipocampo (figura 8).

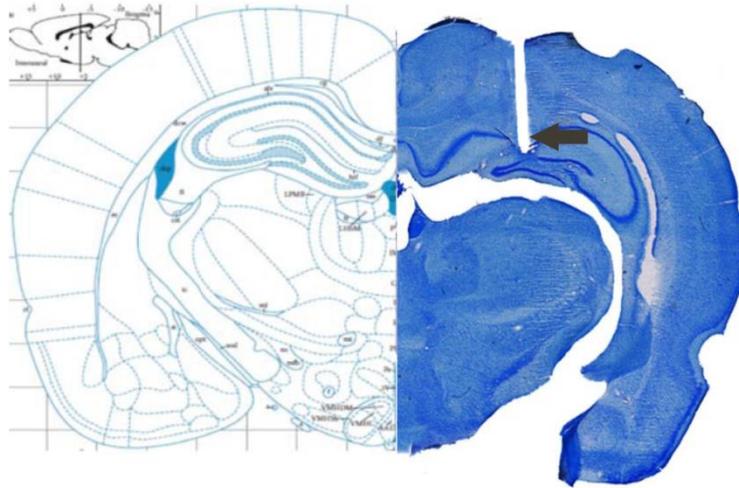


Figura 8. Análisis histológico. Se observa la trayectoria del electrodo unilateral en el núcleo hipocampal registrado.

7.2 CONDUCTAS TIPO DEPRESIVAS

Se observó una menor cantidad de conducta de inmovilidad en el grupo SFLX, comparado contra los grupos CPNF ($p = 0.020$) y PNF+FLX ($p = 0.025$), en relación con una mayor conducta de nado al comparar los mismos grupos ($p = 0.005$; $p = 0.035$) (figura 9).

Prueba de nado forzado

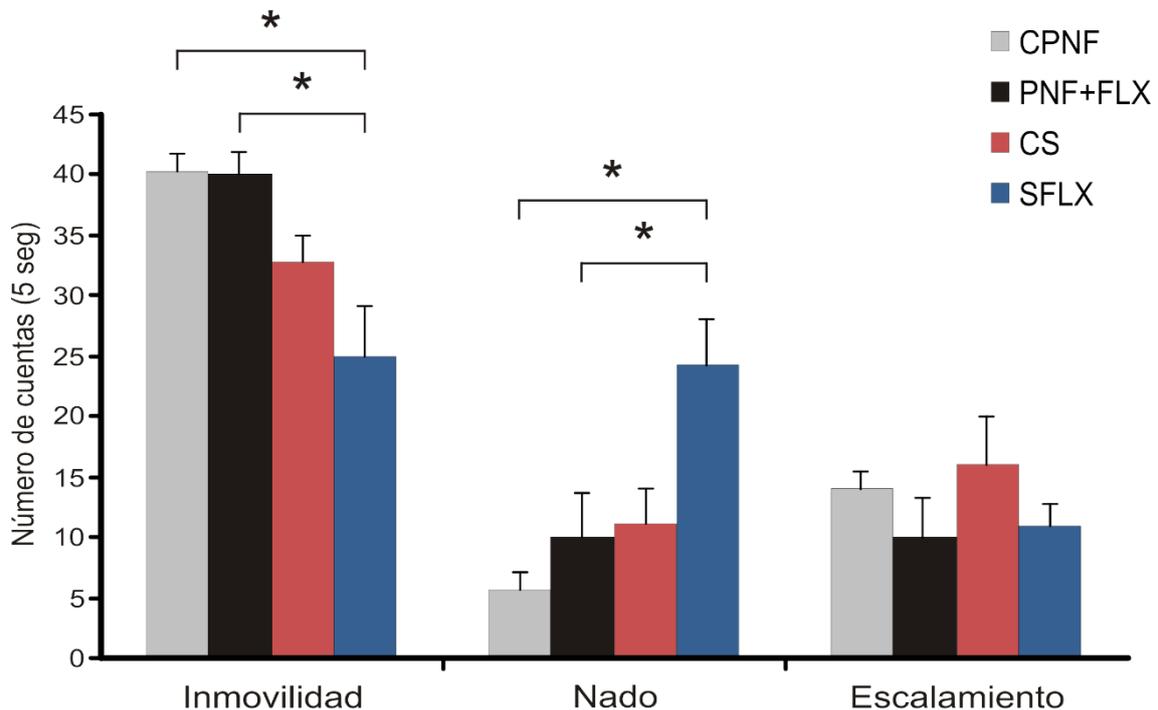


Figura 9. Prueba de Nado Forzado. Comparación de las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento durante la prueba de nado forzado. La escala en el eje de las ordenadas corresponde al número de cuentas (constituidas por cinco segundos cada una) y en el eje de las abscisas se encuentran las conductas a evaluar. Nótese una menor expresión en la conducta de inmovilidad ($p = 0.020$; $p = 0.025$) del grupo SFLX comparado con los grupos CPNF y PNF+FLX. También se observa una mayor expresión en la conducta de nado al comparar los mismos grupos ($p = 0.005$; $p = 0.035$). CPNF, control prueba de nado forzado; PNF+FLX, prueba más administración de fluoxetina.; CS, registros de sueño más prueba; SFLX, registros de sueño, prueba de nado forzado y administración de fluoxetina.

Esto nos indica que la expresión de la inmovilidad, como conducta tipo depresiva, se ve afectada cuando la administración de FLX se encuentra aunada a una manipulación quirúrgica previa, como sucedió con el grupo SFLX. También se observa una ligera diferencia en el tiempo de escalamiento y de inmovilidad en el grupo CS, en el que sólo se llevó a cabo el implante de electrodos de registro, aunque ésta no se presentó de manera significativa. Los grupos CPNF y PNF+FLX no presentaron diferencias estadísticas, sobre todo en el tiempo de inmovilidad, por lo tanto, la administración de 10 mg/Kg de FLX en ratas sin manipulación previa es inocua.

7.3 EFECTO DE LA PNF Y LA ADMINISTRACIÓN DE FLX SOBRE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO

Se observaron efectos en la distribución del sueño durante los registros posteriores a las sesiones de nado forzado, la fase más afectada fue el sueño MOR. Como se puede observar en los hipnogramas de la figura 10, los cambios en el sueño MOR observados fueron un aumento en el número de episodios durante los RPPNF y RPNF comparados contra la LB en el grupo CS. En el grupo SFLX se observó un drástico aumento en la latencia y una disminución en el número de fases, la duración promedio por fase, la APH y la duración total del sueño MOR durante los registros correspondientes a las sesiones de la PNF y la administración de FLX, cambios en los que después se presentó una tendencia a valores basales durante el RF.

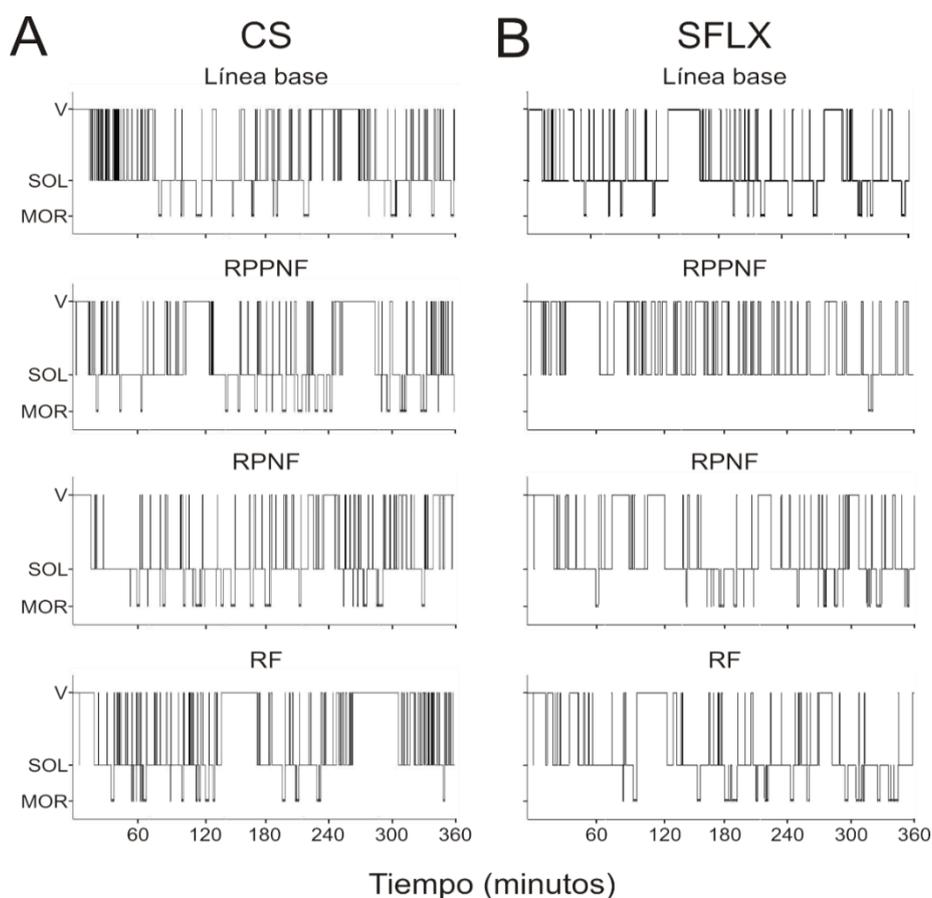


Figura 10. Hipnogramas representativos de la distribución del sueño en los grupos CS (A) y SFLX (B) durante los cuatro registros. *Hipnogramas obtenidos de una rata por grupo. Las ordenadas corresponden a las fases de vigilia, SOL y MOR; la escala en las abscisas corresponde a los 360 minutos de registro.*

7.3.1 Cambios en el tiempo total de sueño

Para analizar el tiempo total de sueño (TTS) se sumaron el tiempo de SOL y el tiempo de sueño MOR de cada registro. En el grupo CS se presentó un aumento en el TTS durante el RPPNF comparado contra la LB (factor registros) ($p = 0.008$); contrario a lo que se observó en el grupo SFLX, donde se presentó una disminución al comparar los mismos registros (factor registros) ($p = 0.008$) (figura 11).

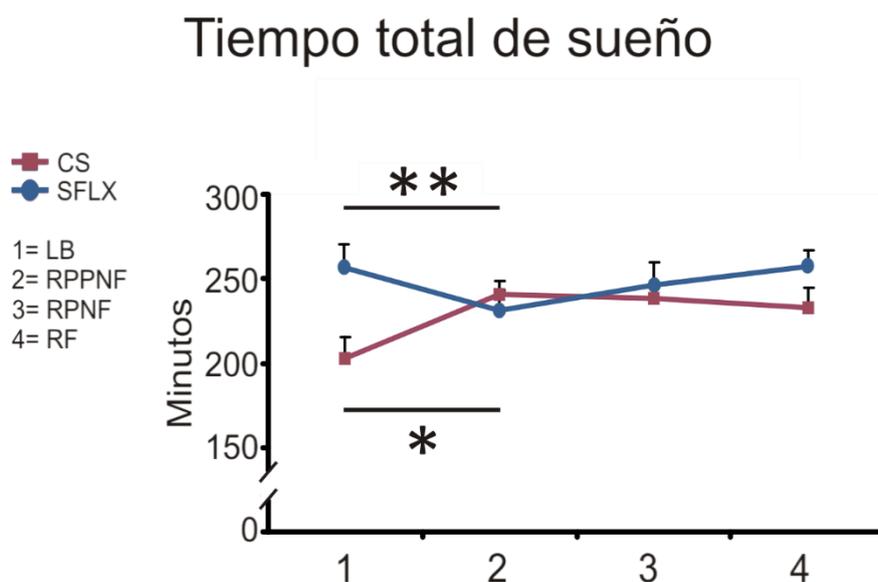


Figura 11. Tiempo total de sueño. Nótese el aumento significativo al comparar el RPPNF contra la LB del grupo CS ($p = 0.008$), contrario a lo que se observa en el grupo SFLX donde al comparar los mismos registros se observa un decremento ($p = 0.008$). (*registros Grupo CS; **registros Grupo SFLX).

Esto demuestra que la inducción de conductas tipo depresivas se encuentra relacionada con un aumento en el TTS, mientras que la inducción de conductas tipo depresivas en conjunto con la administración de FLX se relaciona con una disminución; en ambos casos se observa una tendencia a niveles basales durante el RF.

7.3.2 Cambios en la fase de vigilia

Se observó una diferencia significativa al comparar el número de fases de vigilia entre RPNF y el RF ($p = 0.038$) al comparar en ambos grupos

(comparación entre factores registros-grupos) (Fig. 12A), donde hubo un claro aumento para el grupo SFLX, que no se presentó en el grupo CS.

En las apariciones promedio por hora se observó un decremento entre LB y el RPPNF ($p= 0.04$) del grupo CS y un incremento al comparar los mismos registros para el grupo SFLX (comparación del factor registros) (Fig. 12C). Las diferencias en el tiempo total de vigilia se presentaron entre el RPNF y el RF ($p = 0.05$) de manera independiente para cada grupo, constituyendo un aumento para el grupo CS y un decremento para el grupo SFLX (comparaciones dentro del factor registros) (Fig. 12D)

La duración promedio por fase no presentó cambios en ninguno de los cuatro registros y la latencia no se analizó debido que todos los registros se iniciaban en seguida de una manipulación, en la que se preparaba la cámara de registro y se conectaba al animal, por lo que siempre comenzaron en vigilia.

VIGILIA

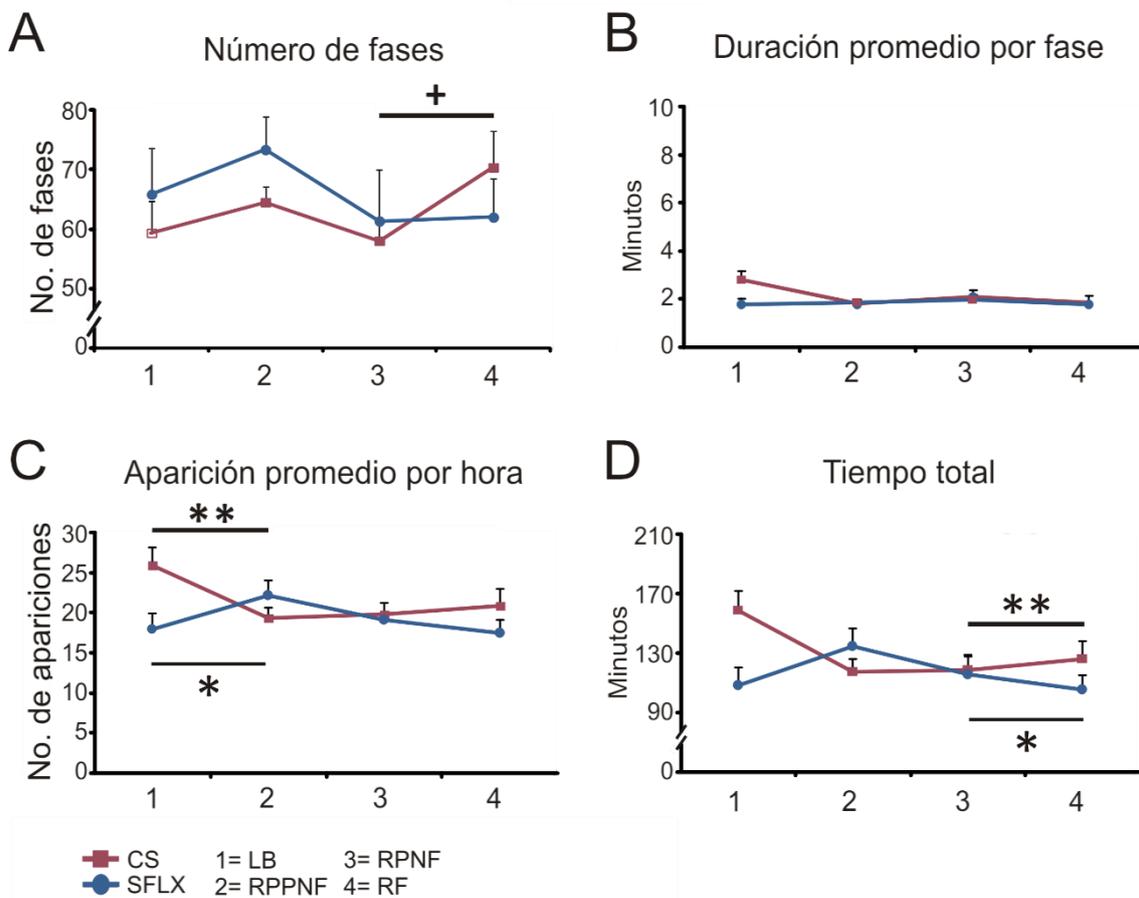


Figura 12. Análisis de arquitectura para la fase de vigilia. Comparación realizada entre grupos y también para cada grupo de manera independiente. Nótese las diferencias significativas al comparar el RPNF y el RF en ambos grupos ($p = 0.038$). También el incremento en el grupo SFLX y el decremento en el grupo CS en la APH de la LB al RPPNF ($p = 0.04$) y el aumento y la disminución significativa del TT entre los registros RPNF y RF para los grupos CS y SFLX respectivamente ($p = 0.05$). (*registros Grupo CS; ** registros Grupo SFLX; +registros-grupos).

El aumento en el número de fases de vigilia durante el RF del grupo CS sugiere una recuperación en el periodo de actividad como consecuencia de la disminución precedente, que podría estar relacionada con la consolidación de la conducta tipo depresiva; mientras que en el grupo donde la inducción de conductas tipo depresivas estuvo acompañada de la administración de FLX no se observó este efecto. Los cambios en el tiempo total también presentan un aumento para el grupo CS, lo que indica que no sólo hubo más periodos de

vigilia sino que estos también fueron de mayor duración. Por otra parte, en el tiempo total de vigilia para el grupo SFLX se observó una tendencia a la disminución durante los registros RPNF y RF, que podría relacionarse con la baja progresiva de las concentraciones de FLX en el organismo.

La disminución en la APH para el grupo SFLX se presenta en relación con la inducción del evento estresante, ya que se observa durante el registro adquirido después de la aplicación de la pre-PNF. Sin embargo, cuando las sesiones de la PNF se acompañaron de la administración de FLX se observa el efecto contrario, ya que el grupo SFLX presentó un aumento en la APH de episodios de vigilia durante el RPPNF.

7.3.3 Cambios en la fase de sueño de ondas lentas

En esta fase fue en la que se observaron menos cambios significativos; el número, la duración promedio y la APH del SOL no se modificaron durante los cuatro registros en ninguno de los grupos. En cambio, al comparar la latencia de la LB y del RPPNF entre ambos grupos (factores registros-grupos) se observó una disminución significativa ($p = 0.025$) para el grupo CS (Fig. 13A). La comparación del tiempo total de SOL de la LB al RPPNF entre ambos grupos (factores registros-grupos) presentó un aumento en el grupo CS ($p = 0.031$), mientras que para el grupo SFLX pareció no modificarse (Fig. 13E).

SUEÑO DE ONDAS LENTAS

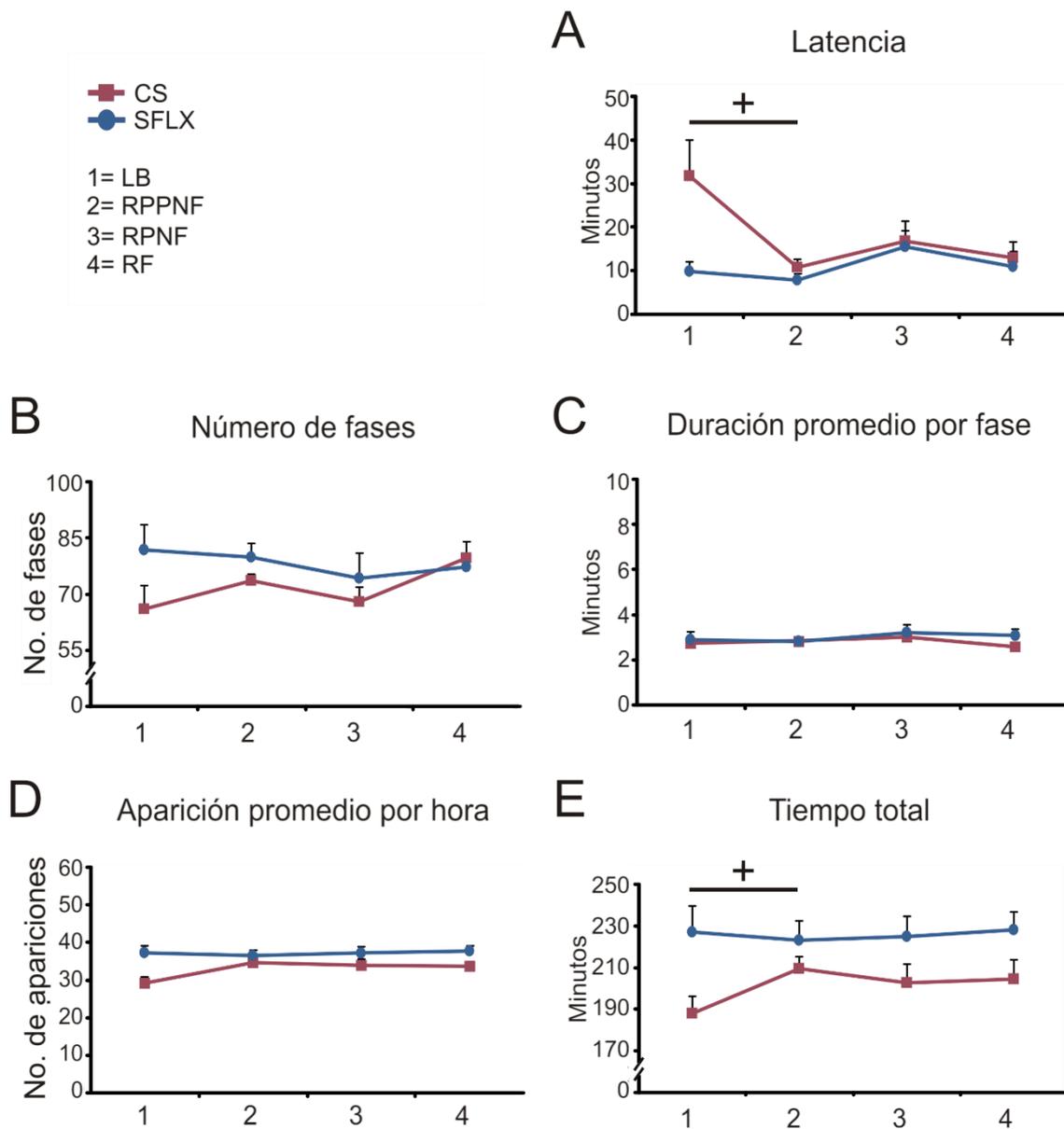


Figura 13. Análisis de arquitectura para la fase de SOL. Comparación realizada entre grupos y también para cada grupo de manera independiente. Nótese la diferencia significativa al comparar entre ambos grupos las latencias ($p = 0.025$) y el tiempo total ($p = 0.031$) de SOL de la LB y el RPPNF (+registros-grupos).

Debido a que se presentó un acortamiento en la latencia y un aumento en el tiempo total de SOL durante el registro RPPNF del grupo CS, podemos inferir que la pre-PNF facilita la aparición del SOL. En cambio, el grupo SFLX no

presentó cambios, lo que sugiere que la FLX revierte los efectos provocados por la pre-PNF, al menos sobre el sueño de ondas lentas.

7.3.4 Cambios en la fase de sueño MOR

Se observaron diferencias significativas al comparar la latencia a MOR de la LB contra la del RPPNF del grupo SFLX (factor registros), presentándose un aumento durante el segundo registro (Fig. 14A), que se corresponde con el inicio de la administración de FLX entre las sesiones de nado forzado; posteriormente, esta latencia comenzó a disminuir durante los siguientes registros, presentando otra diferencia significativa entre el RPNF y el RF (factor registros) ($p = 0.028$). La comparación en la latencia a MOR de los registros RPNF y RF también mostró diferencias entre los dos grupos (comparación entre los factores registros-grupo) ($p = 0.026$), con una disminución mayor para el grupo SFLX (Fig. 14A).

En el número de fases se presentó una disminución significativa en el grupo SFLX durante el RPPNF, comparado contra la LB (factor registros) ($p = 0.008$) (Fig. 14B). También se encontró un cambio significativo ($p = 0.035$) al realizar la comparación entre ambos grupos (comparación entre factores registros-grupos) en los registros RPPNF y RPNF, presentándose un aumento en el RPNF del grupo SFLX y un cambio muy discreto en el grupo CS (Fig. 14B).

El cambio en la duración promedio por fase (Fig. 14C) para el grupo CS se presentó durante el RF, con una disminución significativa (factor registros) ($p = 0.016$) al compararlo con el RPNF. En el grupo SFLX se presentó un aumento en el RPNF comparado contra el RPPNF (factor registros) ($p = 0.015$). Al realizar la comparación entre los dos grupos (factores registros-grupo) se encontró una disminución en la duración promedio de los episodios MOR del grupo CS durante el RF ($p = 0.001$), al comparar con el registro anterior (RPNF), mientras que hubo un ligero aumento en la comparación entre estos registros para el grupo SFLX.

Se presentó una disminución en la aparición promedio por hora de sueño MOR durante el registro RPPNF del grupo SFLX ($p = 0.003$), comparado contra la LB, seguida de un aumento durante el RPNF ($p = 0.01$) y un aumento más

durante el RF (comparaciones entre el factor registros) ($p = 0.011$) (Fig. 14D). También hubo un cambio al comparar ambos grupos (factores registros-grupos) en los registros RPNF y RF ($p = 0.003$), presentándose un aumento en el grupo SFLX y un decremento en el grupo CS, ambos durante el RF (Fig. 14D).

En el tiempo total de sueño MOR del grupo SFLX hubo un decremento al comparar la LB contra el RPPNF (factor registros) ($p = 0.003$), seguido de un aumento durante el RPNF ($p = 0.008$) (Fig. 14E). En el grupo CS se presentó un aumento progresivo del tiempo de sueño MOR durante los registros RPPNF y RPNF, seguidos de una disminución durante el RF (Fig. 14E), pero ninguno de estos cambios alcanzó niveles significativos. Al realizar la comparación entre ambos grupos (factores registros-grupos) se encontró una diferencia significativa ($p = 0.014$) entre los registros RPNF y RF, con una disminución para el grupo CS y un aumento para el grupo SFLX (Fig. 14E).

SUEÑO MOR

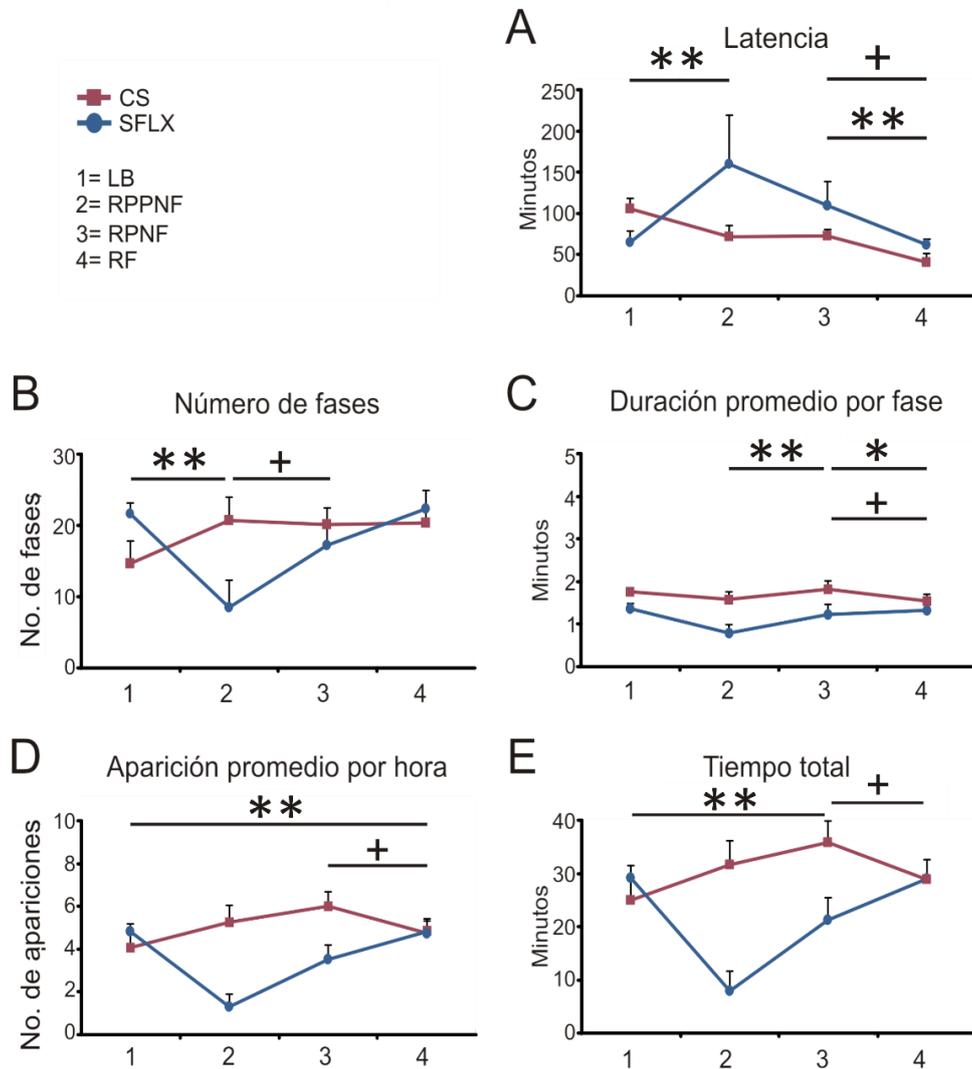


Figura 14. Análisis de arquitectura para la fase de sueño MOR. Comparación realizada entre grupos y también para cada grupo de manera independiente. Nótese las diferencias en la latencia entre la LB y el RPPNF y entre el RPNF y el RF ($p = 0.028$) en el grupo SFLX; al igual que al comparar ambos grupos en los registros RPPNF y RF ($p = 0.026$). En el NUM de fases se observa una disminución de la LB al RPPNF del grupo SFLX ($p = 0.008$) y el aumento para el grupo SFLX con una disminución en el grupo CS entre los registros RPPNF y RPNF ($p = 0.035$). Cambios en la duración promedio por fase entre el RPPNF y el RPNF del grupo SFLX ($p = 0.015$), entre el RPNF y el RF para el grupo CS ($p = 0.016$) y en la comparación entre grupos entre el RPNF y el RF ($p = 0.01$). También se presentó una disminución en la APH del grupo SFLX entre la LB y el RPPNF ($p = 0.003$), seguida de dos aumentos significativos: entre el RPPNF y el RPNF ($p = 0.01$) y entre el RPNF y el RF ($p = 0.011$); en la comparación entre grupos se observan las diferencias entre el RPNF y el RF ($p = 0.003$). El comportamiento en el tiempo total es parecido al de la APH ($p = 0.003$, $p = 0.008$ y $p = 0.014$). (* registros Grupo CS; **registros Grupo SFLX; +registros-grupos).

En el grupo CS se observó una facilitación del sueño MOR donde se presentaron disminuciones progresivas en la latencia y aumentos en el número de fases, la duración promedio por fase, la APH y el tiempo total durante los registros RPPNF y RPNF, seguidos de un regreso a valores basales durante el RF. Existe una relación temporal estrecha entre los cambios mencionados y las sesiones de la PNF, con valores similares a los basales durante el registro final, lo que indica la puntualidad de los cambios en relación con la inducción de conductas tipo depresivas.

En el grupo SFLX se pudo ver una marcada supresión del MOR causada por la administración de FLX y, al igual que en el grupo CS, los cambios (aumento en la latencia y disminuciones en el número de fases, duración promedio por fase, APH y tiempo total) se presentaron con mayor intensidad durante los registros más próximos a las sesiones de la PNF y la aplicación de la FLX, en específico durante el RPPNF, para regresar a valores cercanos a los basales durante el RF.

7.4 EFECTO DE LA PNF Y LA ADMINISTRACIÓN DE FLX SOBRE LA POTENCIA ESPECTRAL DURANTE EL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Para el análisis de potencia espectral cada fase fue evaluada de manera independiente, con tres ventanas de tiempo de un minuto para cada una y en las bandas de frecuencia de 1 a 4 Hz, 5 a 7 Hz, 8 a 12 Hz, 13 a 15 Hz y 16 a 30 Hz. A diferencia del análisis de arquitectura, el SOL fue dividido en dos, referidos como SOL I y SOL II. Se obtuvieron espectrogramas como los de las figuras 15 y 16 mediante un software desarrollado en el laboratorio, posteriormente se extrajeron los valores ASCII de cada canal para las bandas de frecuencia ya mencionadas y se normalizaron para llevar a cabo el análisis estadístico.

Los resultados se presentan de acuerdo al orden cíclico de aparición de las fases, comenzando por la vigilia.

Control Sueño

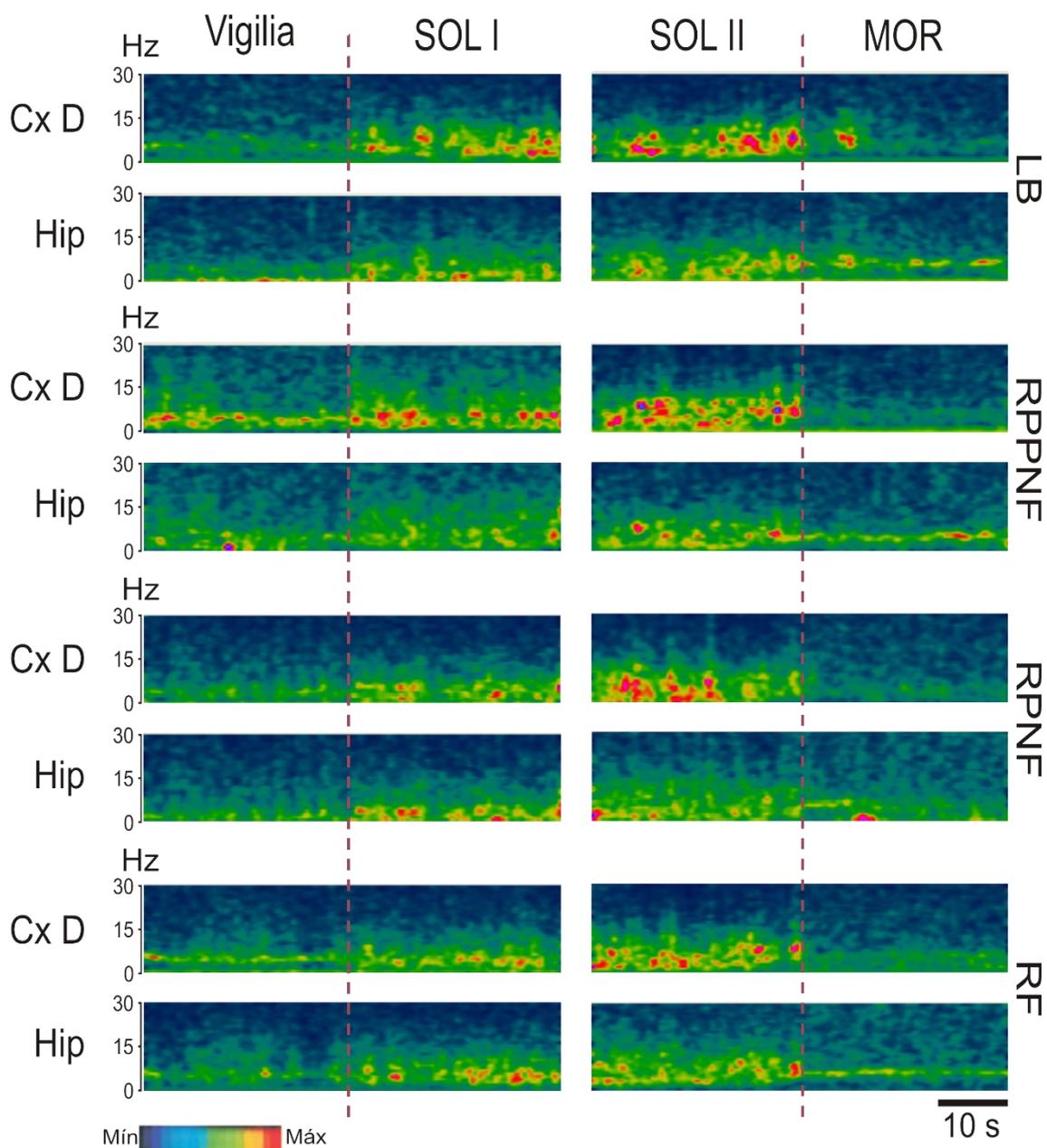


Figura 15. Espectrogramas del grupo control. *Espectrogramas representativos de las transiciones de vigilia a SOL I y de SOL II a MOR de una rata del grupo CS a través de los cuatro registros. Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.*

Sueño FLX

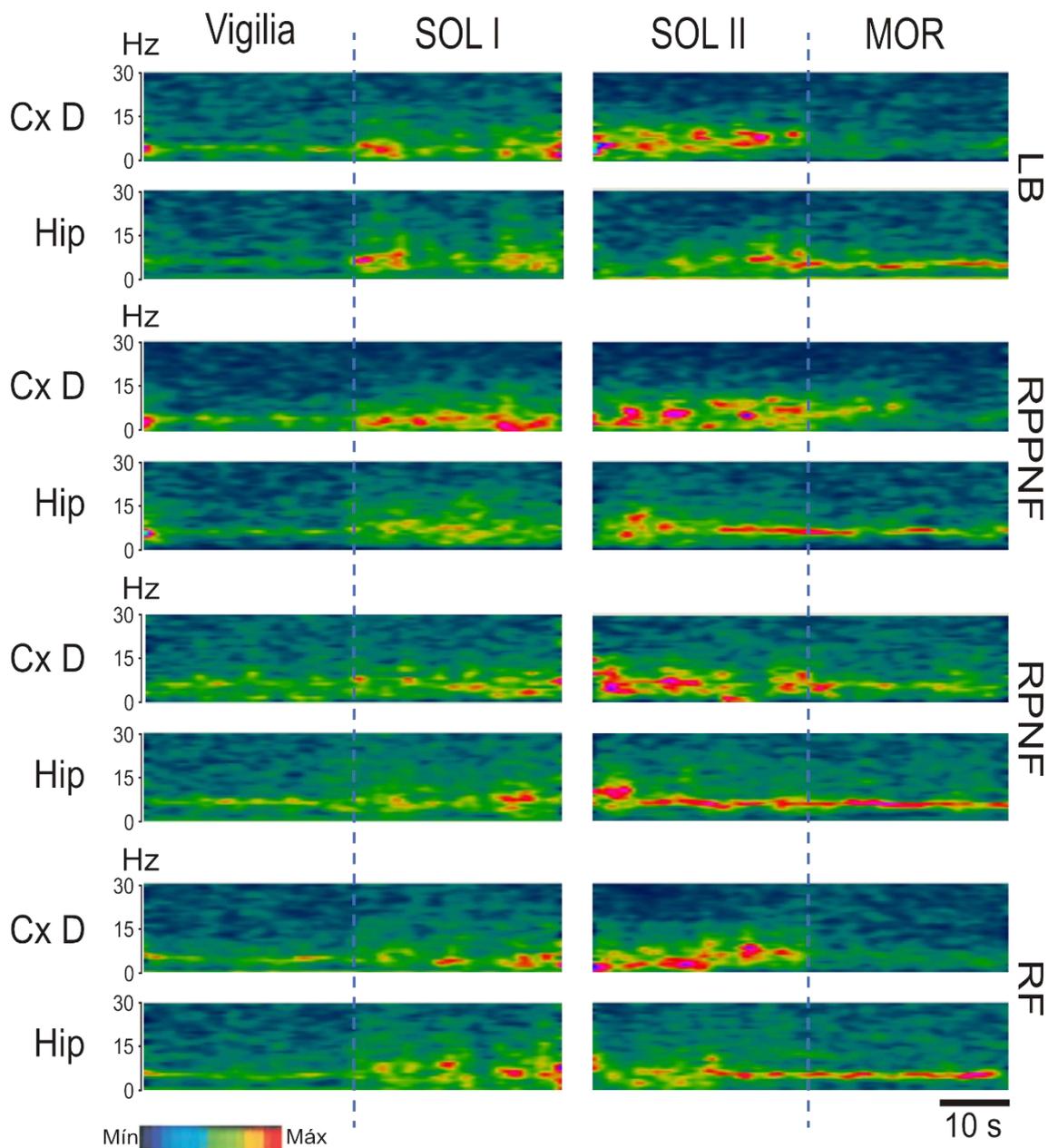


Figura 16. Espectrogramas del grupo SFLX. *Espectrogramas representativos de las transiciones de vigilia a SOL I y de SOL II a MOR de una rata del grupo SFLX a través de los cuatro registros. Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.*

7.4.1 Cambios en la potencia espectral durante la fase de vigilia

Las diferencias encontradas en esta fase corresponden a las bandas de frecuencia de 1-4 Hz, 5-7 Hz y 8-12 Hz. En la banda de 1-4 Hz, al realizar las comparaciones de los registros RPPNF y RPNF entre ambos grupos (factores registros-grupos) ($p = 0.010$), se encontró que en la corteza derecha (Cx D) el grupo CS presentó una potencia menor a cero durante los segmentos correspondientes al inicio del registro, que sube gradualmente hasta presentar volares por encima de cero en los segmentos finales; por el contrario, en el grupo SFLX los primeros segmentos presentan valores por encima de cero, y por debajo de cero en los segmentos finales (Fig. 17; 1-4 Hz; Cx D).

En la banda de 5-7 Hz se observó la misma tendencia que en la anterior pero en ambas cortezas, sobre todo en los segmentos finales de las gráficas ($p = 0.010$) (Fig. 17; 5-7 Hz; Cx I y Cx D). Además, al realizar la comparación de los segmentos finales entre la LB y el RPPNF (factores tiempo-registros-grupos) en la corteza izquierda (Cx I) se pudo observar que en el grupo CS aumenta la potencia durante el segundo registro, mientras que en el grupo SFLX disminuye ($p = 0.021$; $p = 0.038$) (Fig. 17; 5-7 Hz; Cx I).

También en la banda de 8-12 Hz se observó que en el grupo CS aumenta la potencia durante el RPPNF y que en el grupo SFLX disminuye al comparar los segmentos finales entre la LB y el RPPNF (factores tiempo-registros-grupos) en la Cx I ($p = 0.014$; $p = 0.030$) (Fig. 17; 8-12 Hz; Cx I). En esta banda fue en la única que se encontraron cambios en el hipocampo (Hip), donde al analizar los registros RPPNF y PNF en ambos grupos (factores registros-grupos) se encontró un comportamiento parecido en la distribución de la potencia, con una disminución en los primeros segmentos y un aumento en los segmentos correspondientes al final del registro para el RPNF de ambos grupos, con la pequeña diferencia de que estos aumentos y disminuciones fueron un poco más intensos en el grupo CS ($p = 0.034$) (Fig. 17; 8-12 Hz; Hip).

Vigilia

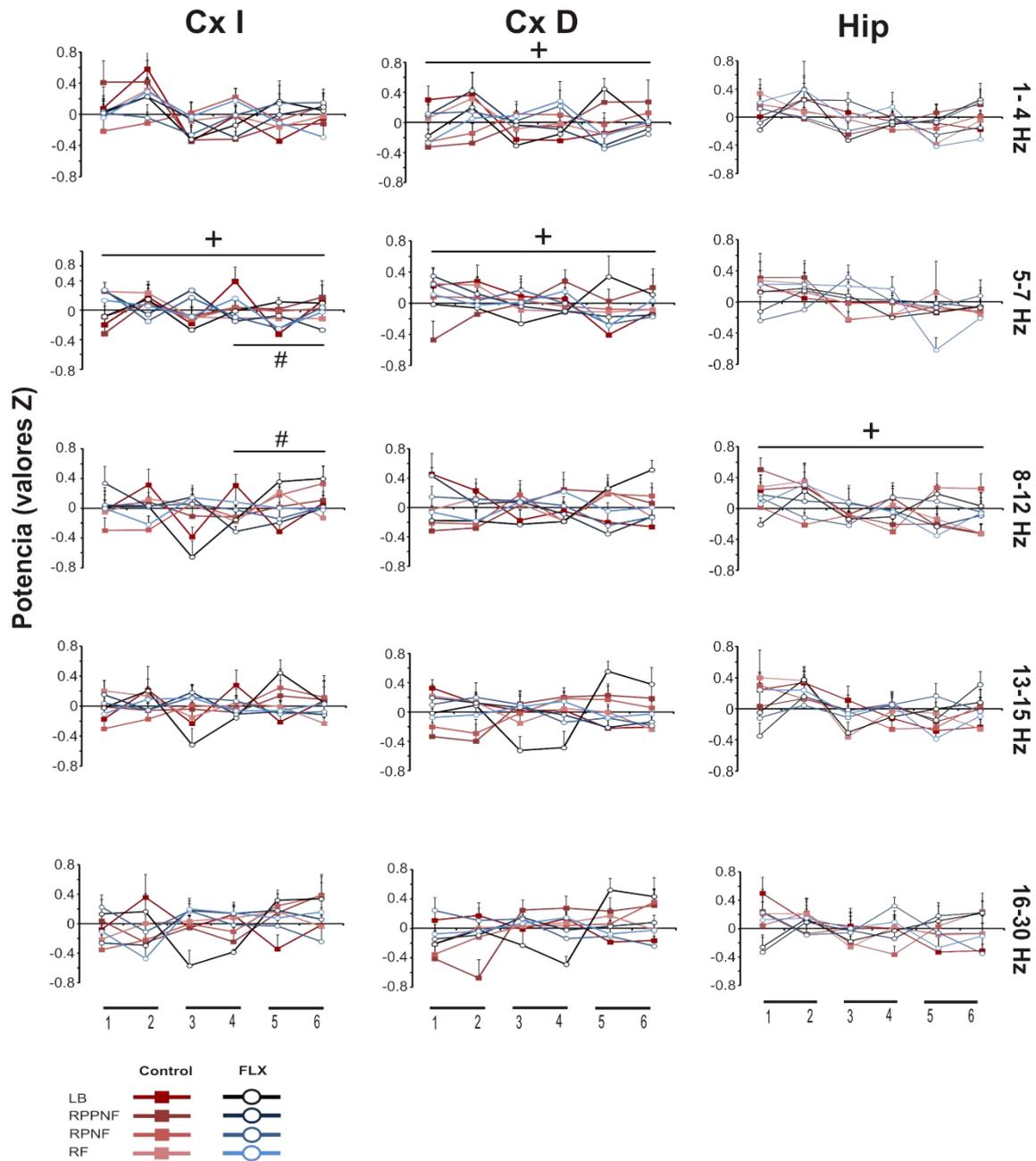


Figura 17. Análisis de potencia de la fase de vigilia. Gráficas poligonales del análisis de potencia de las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz en la fase de vigilia. Nótese los cambios en las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz y 8-12 Hz donde las diferencias significativas entre los factores registros-grupos se presentan en la corteza derecha para la banda de 1-4 Hz ($p = 0.010$), en las cortezas izquierda y derecha para la banda de 5-7 Hz ($p = 0.010$; $p = 0.033$) y en el hipocampo para la banda de 8-12 Hz ($p = 0.034$); las diferencias en los factores tiempo-registros-grupos se presentan en la corteza izquierda para las bandas de 5-7 Hz y 8-12 Hz ($p = 0.021$ y $p = 0.038$; $p = 0.014$ y $p = 0.030$). (+registros-grupos; #tiempo-registros-grupos). Cx I, corteza izquierda; Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.

Estos resultados sugieren que las conductas tipo depresivas están relacionadas con un aumento progresivo en la potencia de la vigilia, conforme se van repitiendo los ciclos durante el tiempo de registro, ya que el grupo CS presenta una potencia más baja en los segmentos correspondientes a la primera vigilia, que sube gradualmente a los niveles por encima de cero observados en los segmentos correspondientes al último estado de vigilia. En el grupo SFLX se observa el efecto contrario, lo que indicaría que la fluoxetina revierte los cambios en la distribución de la potencia que provoca la PNF. Además, estos efectos sólo se observan en las tres bandas más bajas de frecuencia, por lo que podrían asociarse con el componente pasivo de la vigilia.

Los cambios observados se presentan con mayor medida en los canales correspondientes a los registros corticales, puesto que en el hipocampo se presenta una distribución de potencia similar en ambos grupos para casi todas las bandas, por lo que el efecto probablemente sea a nivel tálamo-cortical.

7.4.2 Cambios en la potencia espectral durante la fase SOL I

Los cambios en la potencia de la fase SOL I se encontraron por lo menos en un canal para cada banda. En la banda de 1-4 Hz hubo diferencias al comparar el canal correspondiente al hipocampo de ambos grupos entre los registros RPNF y RF (factores registros-grupos). El grupo SFLX no presenta muchos cambios en la distribución de potencia durante estos registros, a excepción de una pequeña disminución durante el penúltimo segmento del RF; en contraste, en el grupo CS se puede ver una mayor potencia durante los primeros segmentos y un decremento durante los últimos segmentos del registro RF, comparado con el RPNF donde se ven valores por debajo de cero al inicio y un incremento al final del registro ($p = 0.003$) (Fig. 18; 1-4 Hz; Hip).

En la banda de 5-7 Hz se observó lo mismo que en la anterior pero en el canal correspondiente a la Cx I: el grupo SFLX no presenta cambios en la potencia entre el RPNF y el RF, mientras que en el grupo CS hubo una mayor potencia durante los primeros segmentos del RF, que decreció durante los segmentos finales, cuando en el RPNF se había presentado lo contrario ($p = 0.042$) (Fig. 18; 5-7 Hz; Cx I).

La banda de 8-12 Hz, en la Cx I, presenta los mismos cambios que en la banda de 5-7 Hz ($p = 0.044$) (Fig. 18; 8-12 Hz; Cx I). Los resultados en la potencia espectral en el hipocampo para la banda de 8-12 Hz se presentan al comparar la LB contra el RPPNF y el RPNF contra el RF en ambos grupos (factores registros-grupos); en la primer comparación el grupo CS y el grupo SFLX muestran un aumento en la potencia durante el inicio del registro y un decremento durante el término, al comparar los valores del RPPNF contra la LB ($p = 0.039$) (Fig. 18; 8-12 Hz; Hip). En la comparación entre el RPNF y el RF, para ambos grupos (factores registros-grupos), la tendencia en los dos registros es la misma: valores cercanos o por debajo de cero en los segmentos iniciales, que aumentan durante los segmentos centrales y finalmente vuelven a decrecer en los últimos segmentos, en los que se notan efectos más intensos durante los RF ($p = 0.029$) (Fig. 18; 8-12 Hz; Hip). Este comportamiento también se observa al comparar la potencia entre la LB y el RPPNF y entre el RPNF y el RF (factores registros-grupos) en la banda de 13-15 Hz del hipocampo ($p = 0.031$; $p = 0.003$) (Fig. 18; 13-15 Hz; Hip).

La única diferencia entre los registros correspondientes a las sesiones de la PNF (el RPPNF y el RPNF) se encontró en la Cx D en la potencia de la banda de 16-30 Hz de ambos grupos (factores registros-grupos), con cambios contrastantes en la distribución de la potencia del SOL I durante distintos ciclos dentro de los registros: presentando una disminución en los primeros segmentos para el grupo SFLX y un aumento para el grupo CS, seguidos de valores centrales para ambos grupos durante los segmentos de la mitad del registro y, durante los segmentos finales, un incremento para el grupo SFLX y un decremento para el grupo CS, incluso más intenso durante el RPNF ($p = 0.027$) (Fig. 18; 16-30 Hz; Cx D).

SOL I

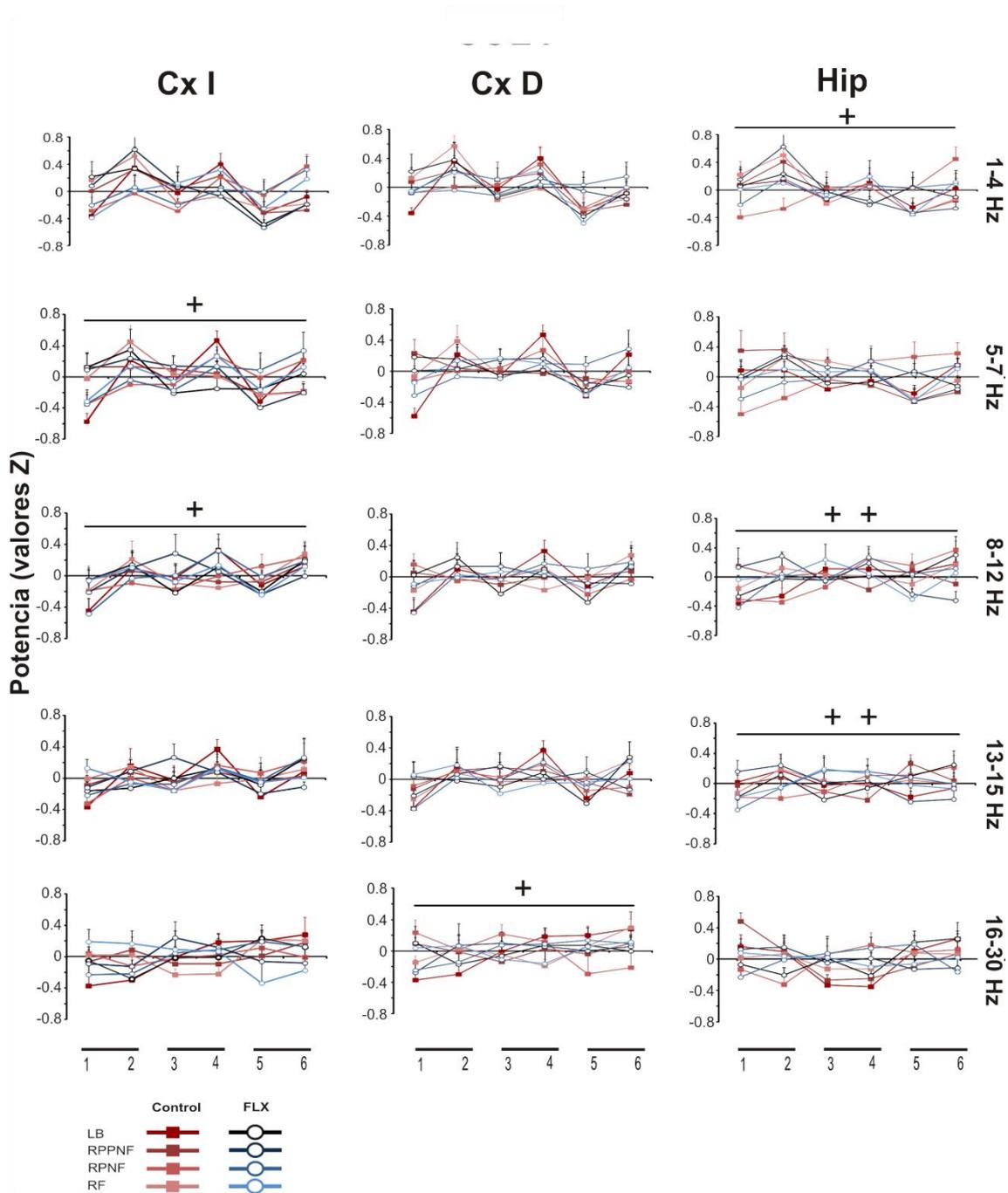


Figura 18. Análisis de potencia de la fase de SOL I. Gráficas poligonales del análisis de potencia de las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz en la fase de SOL I. Nótese los cambios en por lo menos un canal de cada banda, donde las diferencias significativas entre los factores registros-grupos se presentan en todos estos: entre el RPNF y el RF en el Hip durante la banda de 1-4 Hz ($p = 0.003$) y la Cx I para las bandas de 5-7 Hz ($p = 0.042$) y 8-12 Hz ($p = 0.044$); entre la LB y el RPPNF y entre el RPNF y RF para el Hip en las bandas de 8-12 Hz ($p = 0.039$; $p = 0.029$) y 13-15 Hz ($p = 0.031$; $p = 0.003$); y entre el RPPNF y el RPNF en la Cx D para la banda de 16-30 Hz ($p = 0.027$). (+registros-grupos). Cx I, corteza izquierda; Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.

Con estos resultados podemos ver que la mayoría de los cambios en el SOL I se presentan en comparaciones relacionadas con la LB o con el RF y que el grupo más afectado es el CS, cambiando su sentido en la distribución de la potencia a lo largo de las repeticiones de los ciclos, que durante la LB muestran una tendencia ascendente, volviéndose descendente durante los registros correspondientes a las sesiones de la PNF y volviendo a la tendencia basal durante el RF. El grupo SFLX no parece presentar estos cambios, o por lo menos no tan marcadamente.

7.4.3 Cambios en la potencia espectral durante la fase SOL II

Durante esta fase se encontraron cambios en casi todas las bandas, exceptuando la banda 1-4 Hz. En la banda de 5-7 Hz, al comparar la potencia en el hipocampo del RPPNF contra el RPNF en ambos grupos (factores registros-grupos), se encontró un cambio en la distribución de la potencia en el RPNF del grupo SFLX ($p = 0.028$), con una disminución durante los primeros segmentos y un aumento en los segmentos finales (Fig. 19; 5-7 Hz; Hip).

Para la banda de 8-12 Hz se encontraron diferencias en la Cx I, donde al comparar el RPNF contra el RF en ambos grupos (factores registros-grupos) se observó una disrupción en la distribución de la potencia durante el RF del grupo CS, con una disminución en los primeros segmentos, un aumento en los segmentos centrales y una disminución más durante los segmentos finales ($p = 0.002$) (Fig. 19; 8-12 Hz; Cx I). Lo mismo se observó al analizar la potencia de la Cx D ($p = 0.012$) (Fig. 19; 8-12 Hz; Cx D).

En la banda de 13-15 Hz se encontraron las mismas diferencias que en la banda anterior: una disrupción en la distribución de la potencia durante el RF del grupo CS en ambas cortezas ($p = 0.004$; $p = 0.027$) (Fig. 19: 13-15 Hz; Cx I y Cx D).

La misma tendencia se encontró al analizar la banda de 16-30 Hz, con la misma disrupción durante el RF del grupo CS ($P = 0.010$), pero sólo en la Cx I. Además, específicamente en esta banda, se observó una tendencia contrastante en el mismo grupo durante el RPNF, ya que mientras en el RF se observó una distribución de disminución-aumento-disminución, en el RPNF se

presentó una distribución de aumento-disminución-aumento (Fig. 19; 16-30 Hz; Cx I).

SOL II

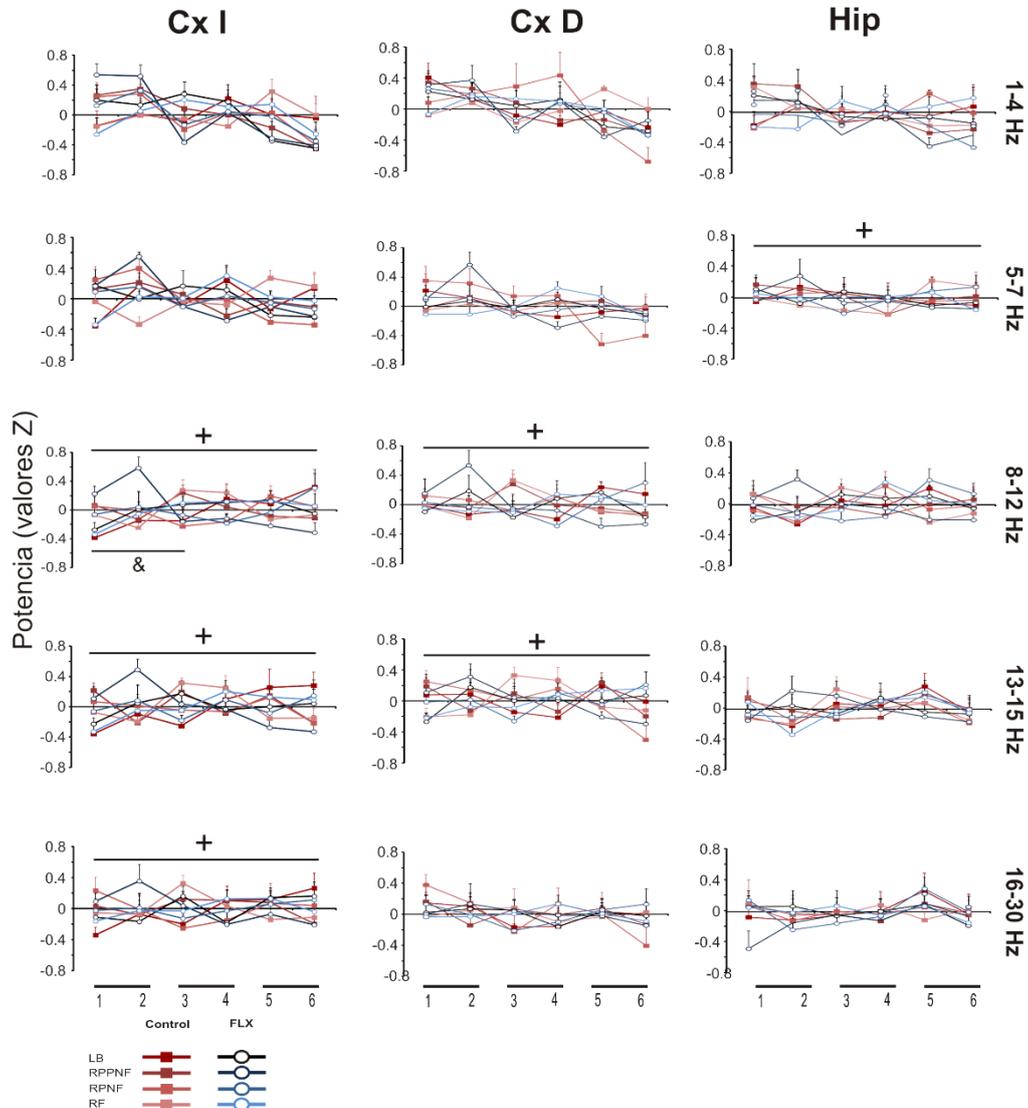


Figura 19. Análisis de potencia de la fase de SOL II. Gráficas poligonales del análisis de potencia de las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz en la fase de SOL II. Nótese los cambios en casi todas las bandas, excepto la banda de 1-4 Hz, donde las diferencias significativas entre los factores registros-grupos se presentan en todas estas: entre el RPPNF y el RPNF en el Hip de la banda de 5-7 Hz ($p = 0.028$), entre el RPNF y el RF para la Cx I y la Cx D en las bandas de 8-12 Hz ($p = 0.002$; $p = 0.012$) y 13-15 Hz ($p = 0.004$; $p = 0.027$), y entre la RPNF y el RF en la Cx I de la banda de 16-30 Hz ($P = 0.010$). (+registros-grupos; &tiempo-registros). Cx I, corteza izquierda; Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.

Estos datos sugieren que también el SOL II se encuentra más afectado en el grupo CS, sobre todo durante el RF, con una interrupción en la distribución de la potencia durante dicho registro, donde las tendencias en aumento o descenso de la potencia que se habían observado en otros registros no se presentan y, en cambio, se observa una disminución en los primeros segmentos, un aumento en los segmentos centrales y, finalmente, otra disminución.

El único cambio correspondiente al grupo SFLX se encontró en la banda de 5-7 Hz durante el RPNF, en donde la distribución de la potencia se encuentra invertida en comparación con el RPPNF. Es probable que este cambio responda a la administración de FLX, basándonos en la proximidad temporal de ésta.

7.4.4 Cambios en la potencia espectral durante la fase de sueño MOR

Debido a la supresión del sueño MOR provocada por la FLX no fue posible extraer ventanas con un minuto de duración durante los registros más próximos a las administraciones (RPPNF y RPNF), por lo que el análisis de potencia espectral se limitó a comparaciones entre la LB y el RF.

Se encontraron diferencias en tres canales, correspondientes a una banda de frecuencia cada uno, como se puede observar en la figura 20. En la banda de 1-4 Hz se encontraron diferencias al analizar la Cx D entre ambos grupos (factores registros-grupos), donde se puede ver que la distribución de la potencia a través de la repetición de los ciclos MOR no se encuentra alterada, con una tendencia de mayor a menor; sin embargo, hubo una disminución en los segmentos iniciales y un aumento en los segmentos finales durante el RF de ambos grupos ($p = 0.039$), con mayor intensidad en el grupo CS (Fig. 20; 1-4 Hz; Cx D).

En la corteza izquierda, en la banda de 8-12 Hz, sí se encontraron cambios en la distribución de la potencia durante la repetición de los ciclos para los RF de ambos grupos (factores registros-grupos). Al comparar contra la LB el RF del grupo CS se puede ver un aumento en la potencia durante los segmentos iniciales y un decremento durante los segmentos finales de la gráfica. Por otro lado, en el grupo SFLX se encontró una disminución durante los segmentos

MOR

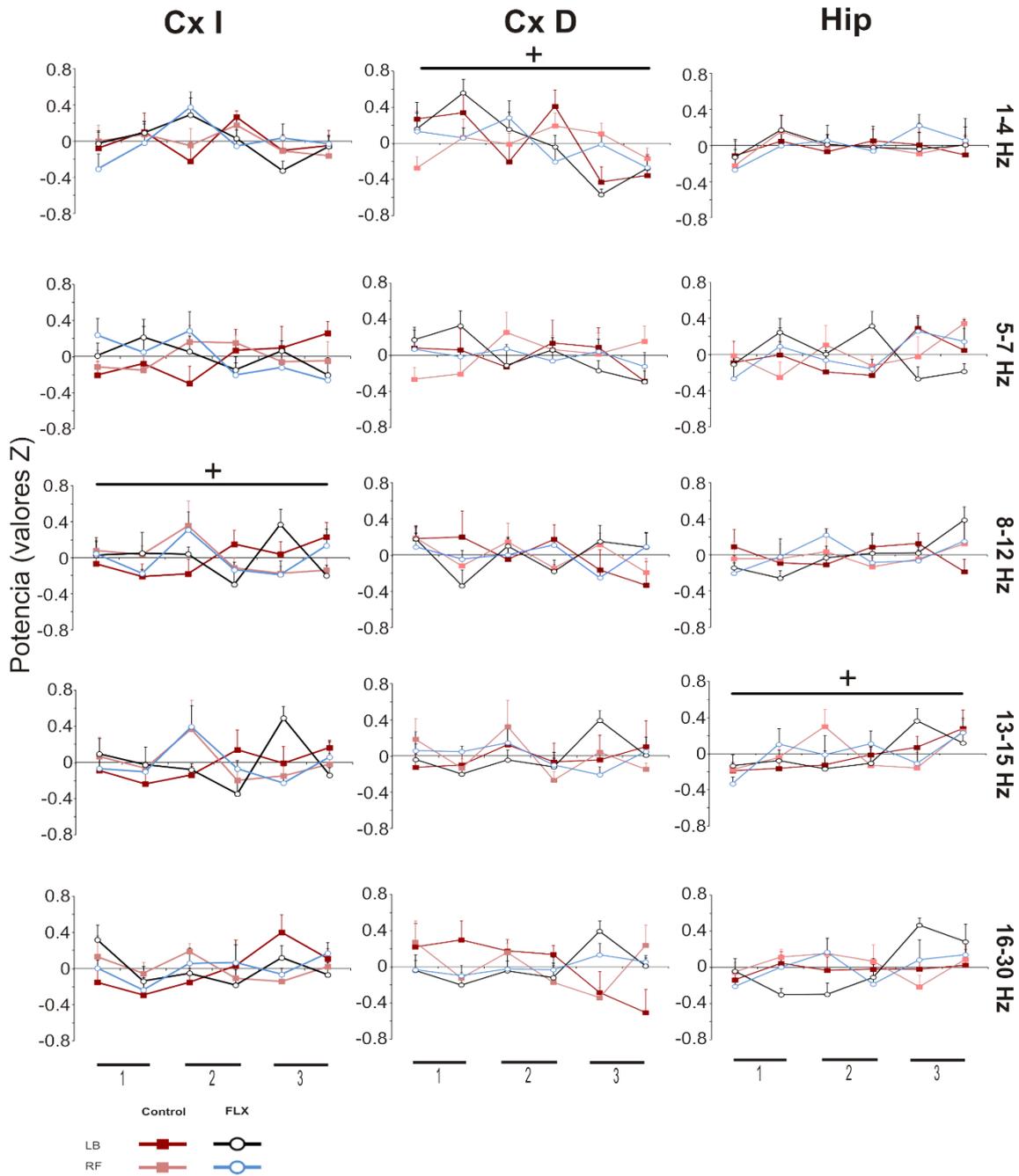


Figura 20. Análisis de potencia de la fase de sueño MOR. Gráficas poligonales del análisis de potencia de las bandas de 1-4 Hz, 5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-15 Hz y 16-30 Hz en la fase de sueño MOR. Nótese los cambios significativos en la Cx D durante la banda de 1-4 Hz ($p = 0.039$), en la Cx I durante la banda de 8-12 Hz ($p = 0.011$) y en el Hip para la banda de 13-15 Hz ($p = 0.002$). (+registros-grupos). Cx I, corteza izquierda; Cx D, corteza derecha; Hip, hipocampo.

iniciales, un aumento durante los segmentos centrales y una disminución más durante los segmentos finales al realizar la misma comparación ($p = 0.011$) (Fig. 20; 8-12 Hz; Cz I).

En el hipocampo se presentaron aumentos durante los segmentos iniciales y centrales y una disminución en los segmentos finales durante los RF de ambos grupos (factores registros-grupos) ($p = 0.002$) (Fig. 20; 13-15 Hz; Hip).

Al ver las diferencias en las bandas de 8-12 Hz y 13-15 Hz encontramos que el único grupo que muestra cambios en la distribución de la potencia es el grupo SFLX durante el RF, en la CX I específicamente. La diferencia más característica fue un aumento en los segmentos correspondientes al primer periodo MOR y un decremento en los segmentos correspondientes al último periodo durante el RF de ambos grupos.

También podemos ver que, a pesar de que no hubo cambios en la distribución de la potencia dentro del mismo canal, la Cx D muestra una distribución distinta a la que se observa en la Cx I y el Hip, esto tal vez se deba a la actividad desincronizada característica del sueño MOR, tomando en cuenta que este es el único canal analizado en el hemisferio cerebral derecho.

8. DISCUSIÓN

En la prueba de nado forzado encontramos que la administración de FLX es inocua en ratas sin manipulación previa, mientras que en ratas que fueron intervenidas quirúrgicamente, para implante de electrodos, provocó una disminución de conductas tipo depresivas, es decir, mantuvieron un menor tiempo de inmovilidad durante la PNF.

En el análisis de arquitectura del sueño se observó que la inducción de conductas tipo depresivas provoca un aumento en el tiempo total de sueño MOR, y que cuando esta inducción se acompaña de la administración de FLX el sueño MOR disminuye drásticamente.

El análisis de potencia espectral mostró que la fase más afectada por la inducción de conductas tipo depresivas es el SOL (tanto SOL I como SOL II), en la que se presentó un cambio en la distribución de la potencia, con mayor potencia en el primer episodio de ondas lentas y un decremento para los episodios posteriores. Cuando la PNF se aplicó en conjunto con la administración de FLX, el cambio en la distribución de la potencia del SOL no se observó.

EFFECTO DE LA MANIPULACIÓN QUIRÚRGICA Y LA ADMINISTRACIÓN DE FLX SOBRE LA PRUEBA DE NADO FORZADO

La dosis baja de FLX no tiene efecto en la conducta tipo depresiva en ratas intactas. Sin embargo, en las ratas sometidas a cirugía se observa un claro efecto antidepresivo. Este efecto se observó en trabajos previos del laboratorio donde el implante de electrodos en la amígdala basolateral más la aplicación sub-aguda de FLX provocó una disminución en el tiempo de inmovilidad y aumento en el tiempo de nado durante la PNF. Además, la cirugía estereotáxica por sí sola induce efectos similares (Díaz-Jiménez, 2017; Díaz-Jiménez et al., 2015).

Pérez-Caballero y colaboradores (2014), reportaron que tras implantar electrodos en las cortezas prelímbica, infralímbica y cingulada en ratas macho adultas y evaluar la conducta tipo depresiva mediante la PNF una, dos y seis semanas después, observaron que el efecto antidepresivo se mantuvo hasta la segunda semana, por lo que fue adjudicado a la respuesta inflamatoria

producida por la cirugía. Al provocar daño al tejido nervioso se activan los mecanismos de reparación a corto plazo mediados por las células gliales, esta activación es transitoria y su duración es directamente proporcional al tiempo que dura el efecto antidepresivo. El efecto antidepresivo podría estar mediado por la p11, una proteína que aumenta su expresión cuando la glía se encuentra en estado activo y produciendo mediadores inflamatorios, provocando un aumento de receptores 5-HT1B y 5-HT4, lo que mejora la neurotransmisión serotoninérgica (Perez-Caballero et al., 2014)

Los estudios del grupo de Pérez-Caballero y los hallazgos en nuestro laboratorio sugieren que las áreas del cerebro que interfieren con la inducción de las conductas tipo depresivas cuando pasan por un proceso pro-inflamatorio, son las que están asociadas con el sistema límbico, además de que se observa un efecto diferenciado, pues es mayor cuando el implante es en la amígdala que está directamente relacionada con el control de las emociones en comparación con el hipocampo.

En trabajos posteriores se podrían analizar los efectos de concentraciones más altas de FLX y su interacción con los mecanismos inflamatorios producidos tras la cirugía, así como el seguimiento de la conducta tipo depresiva con administraciones crónicas de fármacos antidepresivos, ya sea con la concentración empleada en este trabajo o con concentraciones más altas. También se podría estudiar si la relación entre la disminución en la conducta tipo depresiva y la respuesta inflamatoria sólo se presenta cuando la manipulación quirúrgica se ubica en áreas comprometidas durante la depresión.

CAMBIOS EN LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO PROVOCADOS POR LA PRUEBA DE NADO FORZADO Y LA ADMINISTRACIÓN DE FLX

Las conductas tipo depresivas y la administración de FLX provocan cambios sobre todas las fases que componen la arquitectura del sueño, teniendo mayor efecto en el sueño MOR; presentando una facilitación tras la PNF y una marcada supresión cuando la PNF se aplicó en conjunto con la FLX.

La facilitación del sueño MOR, caracterizada por un decremento en la latencia y un aumento en la duración, es uno de los signos más reportados en pacientes con depresión (Steiger & Kimura, 2010; Berger & Van Calker, 2003). En nuestro experimento se presentó un aumento significativo en la duración promedio por fase durante el RPNF del grupo CS, encontrándose tendencias similares a las observadas en la clínica.

También la supresión del sueño MOR provocada por la FLX es común durante el tratamiento de la depresión, debido principalmente a la activación de receptores serotoninérgicos y al aumento en la neurotransmisión noradregénergica y dopaminérgica (Monti & Jantos, 2004; Wichniak, Wierzbicka, Wałęcka, & Jernajczyk, 2017). En el grupo SFLX se presentaron aumentos en la latencia y disminuciones en el número, la APH, el tiempo total y la duración promedio de las fases MOR durante los registros RPPNF y RPNF.

Una posible explicación de la desregulación fisiológica que la depresión provoca sobre el sueño es la propuesta por Berger y Van Calker (2003); basándose en el modelo de la interacción recíproca de Hobson y McCarley, estos autores plantean que los cambios en el SOL y el sueño MOR característicos de la depresión se deben a que el freno aminérgico bulbo-pontino (neuronas REM-Off) se encuentra deteriorado por la baja en los niveles de monoaminas, lo que facilita la acción de los mecanismos colinérgicos de instauración y mantenimiento del sueño MOR (neuronas REM-On), provocando una disminución en la latencia y un aumento en la aparición y la duración de estos episodios. Esta propuesta se también se relaciona con la de Dągty y colaboradores (2011), donde se habla de la depresión como un desorden de dominancia colinérgica.

Las consecuencias fisiológicas y cognitivas de este desbalance aún no son del todo conocidas. Han sido llevados a cabo estudios en los que se relaciona al sistema colinérgico con procesos como el aprendizaje y la memoria, donde se encontró que la administración de agonistas muscarínicos y nicotínicos facilitan su adquisición, mientras que los antagonistas de estos receptores son asociados con déficits en estos procesos (Prado-Alcalá & Quirarte, 1998; Dągty et al., 2011). Sin embargo, se ha reportado que los niveles altos de

acetilcolina en el SNC, provocados por la exposición a modelos de estrés crónico, conlleva al decremento en la neurogénesis hipocampal, a la neurodegeneración y a déficits en la memoria y el aprendizaje (Dagyte et al., 2011), por lo que es necesario un tono óptimo en los niveles de acetilcolina del SNC para una regulación fisiológica y un desempeño cognitivo adecuados.

Por otra parte, la supresión del sueño MOR provocada por fármacos antidepresivos podría tener repercusiones sobre el desempeño en ciertos tipos de memoria, como la procedimental, ya que se ha observado un aumento en la duración de la fase MOR durante el aprendizaje de tareas conductuales relacionadas con la adquisición de esta memoria. Experimentos de privación selectiva en humanos también han reportado que después de tres o cuatro semanas de procedimiento los sujetos presentan deterioro cognitivo (Hobson, 2009).

La regulación térmica y el metabolismo son procesos fisiológicos que también se han vinculado con el sueño MOR; ratas sujetas a modelos de privación de MOR han presentado choques de descontrol térmico y pérdida de peso, a pesar del aumento en la ingesta de alimento (Hobson, 2009).

La búsqueda de nuevos fármacos antidepresivos continúa y se están probando sustancias con distintos perfiles farmacodinámicos que no presenten repercusiones sobre la distribución del sueño, como la agomelatina. La agomelatina es un fármaco antidepresivo no sedante que, al ejercer una acción agonista sobre los receptores melatoninérgicos MT1 y MT2, mejora la continuidad del sueño y no provoca supresión del sueño MOR, por lo que se está considerando como alternativa para pacientes depresivos con un marcado deterioro del sueño (Wichniak et al., 2017).

La regulación circadiana es otro componente del ciclo sueño-vigilia que se encuentra alterado durante la depresión, en donde las alteraciones en la distribución del sueño MOR, el aumento en los despertares nocturnos y el despertar matutino anticipado de los pacientes suele estar correlacionado con alteraciones en la oscilación de distintos picos hormonales. El núcleo supraquiasmático, y su vínculo con la fotoperiodicidad ambiental, representa el

mecanismo detrás de las oscilaciones temporales del reloj biológico y se sabe que su activación en cierta medida depende de la actividad del sistema colinérgico, por lo que un desequilibrio aminérgico-colinérgico como el que ocurre durante la depresión podría estar ocasionando una desregulación en su funcionamiento (Dagyte et al., 2011; Wichniak et al., 2017).

En nuestro experimento encontramos un aumento en el número de fases y el tiempo total de vigilia durante el RF del grupo CS, aunque este último no sobrepasó los valores obtenidos durante la LB. El aumento en el número de fases de vigilia podría estar indicando una fragmentación del sueño, que se presenta una vez que la conducta tipo depresiva ya se ha consolidado, y estaría relacionado con la pérdida de la eficacia de sueño en personas con depresión (Steiger & Kimura, 2010). Sin embargo, el aumento en el tiempo total de vigilia aparece al comparar el RF contra el RPNF y muestra una tendencia hacia valores basales, por lo que tal vez se estaría presentando en función del equilibrio homeostático del organismo.

En el grupo SFLX se presenta un aumento en la APH durante el RPPNF y una disminución en el tiempo total de vigilia durante el RF. Estos cambios se relacionan temporalmente con las administraciones de FLX y podrían explicarse por el aumento en los niveles de monoaminas provocado por el fármaco, ya que los subsistemas noradrérgico y dopaminérgico se encuentran envueltos en el control de esta fase (Jouvet, 1992) y se ha reportado que la FLX, a pesar de que pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, también ejerce efectos sobre receptores noradrérgicos y dopaminérgicos (Garay-Cortes, 2017). El número de fases de vigilia durante el RPNF y el RF no presenta cambios en este grupo, por lo que es posible que la FLX esté impidiendo que se presente la fragmentación del sueño.

De acuerdo al modelo de Achermann y Borbély (2011), la oscilación circadiana del sueño se mantiene en relación con un componente homeostático, en el que durante la vigilia se acumula cierta presión para dormir que posteriormente es disipada durante el sueño. Este mecanismo homeostático permanece funcionando unidireccionalmente y con tasas establecidas de acumulación y

disipación para cada estado, es decir, no manteniendo a la vigilia únicamente como el periodo de acumulación de la presión del sueño sino dándole también al periodo de sueño la duración necesaria para que la disipación haya sido total una vez que se vuelve a presentar el periodo de vigilia. Esto nos estaría marcando un equilibrio con cuotas de sueño y vigilia ya establecidas filogenética y ontogenéticamente para cada especie.

Una recuperación de estas cuotas ya se ha comentado en nuestros resultados, refiriéndonos al aumento del tiempo total de vigilia que presentó el grupo CS durante el RF. Sin embargo, los experimentos de Achermann y Borbély los llevaron a concluir que el SOL resultaba ser la fase más sensible a la presión homeostática del sueño, después de observar que la supresión conductual de éste derivaba en aumentos en su duración proporcionales al tiempo perdido en por lo menos el 90% de las veces.

Nosotros encontramos cambios significativos en el SOL únicamente en el grupo CS, donde se presentó una disminución en su latencia y un aumento en el tiempo total durante el RPPNF; en contraste, el grupo SFLX no tuvo cambios concernientes a esta fase en ninguno de los cuatro registros. Los cambios en el grupo CS sólo se limitaron al RPPNF y estuvieron seguidos de un rango de 10 a 20 minutos para la latencia y uno de 195 a 210 minutos para el tiempo total durante los registros RPNF y RF, y en ninguno de los casos es significativo. Esto nos indica que la recuperación, en relación al equilibrio homeostático, de las cuotas del SOL sólo se presenta de manera abrupta e inmediata cuando es en respuesta a una privación y que cuando se trata de responder a un aumento en esta actividad se presenta de manera muy gradual, con pequeños aumentos y decrementos en sus variables (latencia, número de fases, duración promedio por fase, APH y tiempo total) que de ninguna manera podrían significar un rebote.

La ausencia de cambios en el grupo SFLX nos indica que la fluoxetina está impidiendo el aumento en el SOL que provoca la PNF y mantiene constante el tiempo que los animales permanecen en esta fase durante todos los registros. Finalmente, también es de importancia resaltar que en nuestro experimento las ratas que fueron sometidas a la inducción de conductas tipo depresivas sin

administración de FLX mostraron un aumento en el tiempo total de SOL, cuando en la literatura el análisis polisomnográfico en pacientes con depresión reporta un decremento de esta actividad (Steiger & Kimura, 2010; Berger & Van Calker, 2003).

CAMBIOS EN LA POTENCIA ESPECTRAL DEL SUEÑO PROVOCADOS POR LA PRUEBA DE NADO FORZADO Y LA ADMINISTRACIÓN DE FLX

La generación de ritmos es una propiedad del sistema nervioso y es consecuencia de la actividad oscilatoria y sincronizada de grandes grupos de neuronas. La actividad oscilatoria de un circuito neural está mediada por tres factores; 1) las propiedades intrínsecas de sus células, 2) la arquitectura de sus conexiones y 3) la dinámica de sus interacciones sinápticas (Treviño & Gutiérrez, 2007). Los ritmos que aparecen en el EEG durante la vigilia y el sueño reflejan la actividad de poblaciones neuronales talámicas y corticales (Contreras, 2002). En el tálamo se ubican diversos núcleos que responden preferentemente a la neurotransmisión colinérgica durante los estados activados del cerebro (vigilia o sueño paradójico) y con preferencia a la transmisión GABAérgica durante el sueño NMOR (Núñez-Molina & Amzica, 2004).

El poder espectral es el reflejo de la cantidad de energía que alcanzan los picos de las ondas en una banda determinada de frecuencias, en el caso del EEG la energía está representada por el voltaje que cambia en función del número de neuronas que en sucesión síncrona de despolarizaciones e hiperpolarizaciones, contribuyen a la construcción de una oscilación.

En el análisis de potencia espectral que realizamos encontramos que el grupo CS, presentó un aumento en la potencia durante la vigilia de las bandas bajas de frecuencia (1 a 12 Hz) conforme se iban repitiendo los ciclos en el registro, representado gráficamente por una rampa positiva que comienza por debajo de cero y termina en valores superiores a éste. En el grupo SFLX, en el que se indujo la conducta tipo depresiva en conjunto con la administración de FLX, se observó lo contrario, iniciando con valores por encima de cero y terminando con valores negativos.

El aletargamiento, la falta de concentración y la alteración de algunos procesos cognitivos son de los síntomas en el trastorno de depresión que se asocian a la baja en los niveles de monoaminas. La serotonina, la noradrenalina y la acetilcolina son moduladores de la excitabilidad neuronal durante la vigilia (Grosmark, Mizuseki, Pastalkova, Diba, & Buzsáki, 2012) y una baja en los niveles aminérgicos como la que sucede durante la depresión provocaría una modulación con predominancia colinérgica, esto podría estar influyendo en el cambio en la distribución de potencia observado en el grupo CS, en donde esta se invierte. Estos cambios sólo se presentan en las bandas más bajas de frecuencia, por lo que es el componente pasivo de la vigilia el más comprometido.

En el grupo SFLX se observa el efecto contrario, lo que indicaría que la FLX revierte los cambios en la distribución de la potencia que provoca la PNF. La FLX también ha sido asociada con aceleraciones en la actividad alfa y delta en humanos (Steiger & Kimura, 2010) y en nuestro experimento los cambios se encontraron en las bandas que comprenden el rango de 1 a 12 Hz en los canales correspondientes a la actividad cortical, lo que nos permite inferir que existe una correspondencia con nuestro modelo.

En el hombre normalmente se presentan de cuatro a cinco ciclos NMOR/MOR a lo largo de la noche. Estos ciclos se organizan dentro de una secuencia periódica con patrones oscilatorios en el EEG característicos para cada fase, donde conforme la actividad cortical evoluciona se alcanzan distintos grados de compromiso de las estructuras talámicas y corticales. La periodicidad de estos patrones se presenta en ausencia de retroalimentación ambiental, en la que el cerebro mantiene una actividad auto-organizada que sigue una trayectoria en el tiempo y la arquitectura neuronal (Buzsáki, 2006).

En comparación con el hombre, la rata presenta una mayor cantidad de ciclos sueño-vigilia durante el día pero con una preferencia a mantener el reposo y el sueño durante el periodo de luz. Durante el mantenimiento del sueño la rata muestra patrones de alternancia NMOR/MOR similares a los del hombre, con la misma auto-organización en ausencia de respuesta a estímulos ambientales. Siguiendo la propuesta de Achermann y Borbély (2011), la alternancia de los

episodios NMOR y MOR está regulada por un componente homeostático ultradiano y se han realizado experimentos en los que se reportó que el SOL presenta un aumento gradual en su potencia antes de dar paso al episodio MOR subsecuente (activación secuencial DOWN-UP), posicionando al sueño MOR como reorganizador de la excitabilidad neuronal durante el sueño. Estos experimentos también reportaron un aumento general en la potencia del SOL conforme se van repitiendo los ciclos (Grosmark et al., 2012), por lo que el primer episodio de SOL mostrará una menor potencia al ser comparado contra el último de cada registro.

Esto resalta la importancia de uno de los hallazgos durante nuestro experimento, en el que observamos que la distribución de la potencia del SOL se invierte tras la aplicación de la PNF en el grupo CS, presentándose una mayor potencia durante el primer SOL y mostrando una tendencia decreciente durante los siguientes episodios analizados. Estos cambios se presentaron en el SOL I y el SOL II, analizados independientemente, y en por lo menos un canal para cada banda de frecuencia. Nuestros resultados se relacionan con lo que estudios realizados en pacientes con depresión ya han reportado, en los que el decremento de la potencia delta a lo largo de la noche es uno de los cambios más característicos (Steiger & Kimura, 2010).

También encontramos que en el grupo SFLX no se presentó este cambio, lo que sugiere que la administración de FLX actúa como factor protector ante la disrupción en la potencia del SOL provocada por la inducción de conductas tipo depresivas. Esto también se ha visto en estudios clínicos, donde la administración de antidepresivos como la clomipramina y la reboxetina se ve acompañada de incrementos en la densidad de la potencia delta y decrementos en la potencia teta, y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se asocian con un aumento en la potencia total del EEG (Steiger & Kimura, 2010).

La implicación funcional de estos cambios provocados por la depresión y la recuperación tras la administración de antidepresivos no ha sido estudiada. O'Donovan (2012) planteó la hipótesis de que la activación sincrónica de grandes grupos neuronales, característica del SOL, tiene un papel funcional

similar a la actividad sincronizada de las motoneuronas en la médula espinal en desarrollo. Al analizar los movimientos espontáneos en embriones de pollo, este investigador planteó que una función de la activación sincrónica en el sistema nervioso en desarrollo es calibrar o establecer los parámetros de la transmisión sináptica y de la excitabilidad dentro de un rango específico, fenómeno conocido como “ajuste sináptico”. La cantidad necesaria de acetilcolina en la placa neuromuscular para provocar una contracción eficiente en el sistema nervioso maduro es fácil de establecer, sin embargo, durante el desarrollo el tejido muscular aumenta constantemente y es aquí donde el ajuste sináptico adquiere importancia, lo mismo podría suceder durante la consolidación de la memoria en el SOL.

El papel significativo de la plasticidad neuronal como una alteración en las propiedades neuronales derivada de la experiencia, que puede derivar en cambios transitorios o en la formación permanente de nuevas conexiones, ya había sido sugerido por Donald Hebb hace 60 años aproximadamente, y sus mecanismos subyacentes a nivel pre y post-sináptico, como las modificaciones en la liberación de neurotransmisores o la sensibilidad post-sináptica, se han relacionado con el SOL (Steriade & Timofeev, 2003). Esto incluso se conforma el fundamento del modelo de los dos estados en la adquisición de la memoria (Two stages model) de Buzsáki, donde la consolidación de la memoria implica la transferencia de trazas desde el almacenamiento a corto plazo en el hipocampo hasta el almacenamiento a largo plazo en redes corticales en relación con la actividad característica de los husos de sueño y las oscilaciones lentas del SOL (Buzsáki, 1989; Levenstein, Watson, Rinzel, & Buzsáki, 2017). Esto, en parte, podría responder a la relación existente entre el deterioro de la memoria y el aprendizaje y las interrupciones en el sueño en pacientes con depresión.

La función homeostática y mnémica del sueño NMOR ha sido estudiada en conjunto y se ha encontrado que, por lo menos en el hipocampo, existen dos grupos neuronales distintos, uno compuesto por neuronas con una tasa de activación permanente y otro por neuronas que modulan su actividad de acuerdo al momento de la transición secuencial DOWN-UP en el que se encuentre la red. Se ha visto que las neuronas cuya actividad está sujeta a

modulación modifican su tasa de disparo durante el aprendizaje de nuevas tareas, actuando como un grupo de células plásticas disponibles para ser incorporadas en nuevas trazas de memoria. Aquí la regulación homeostática actuaría en dos sentidos, por una parte modulando la actividad de las neuronas en disposición para las nuevas trazas de memoria, y, por otra, estaría valiéndose de las neuronas de tasa de actividad permanente para mantener estable la autoorganización del sistema durante el sueño (Levenstein et al., 2017). Sin embargo, aún son necesarios estudios que pongan en evidencia qué pasa con la regulación conjunta de la homeostasis ultradiana y la memoria durante el sueño cuando es inducido un cambio de carácter patológico en la actividad de las redes neuronales, como el que sucede durante la depresión, y cómo se presenta la recuperación de estos procesos cuando se realiza alguna intervención farmacológica.

Para el sueño MOR únicamente se analizó la potencia del registro correspondiente a la línea base y del registro final, en los que no encontramos cambios en la distribución de la potencia como los observados en la vigilia y en las dos fases de SOL, salvo en el canal de la corteza izquierda en el grupo CS (en la banda de 8-12 Hz). También encontramos que el grupo CS presenta un aumento general en la potencia de la banda de 13-15 Hz en el hipocampo, al comparar el RF contra la LB. El incremento en la potencia del MOR cumple como uno de los requerimientos para el diagnóstico de los desórdenes afectivos (Steiger & Kimura, 2010). Los fármacos antidepresivos se han relacionado con reducción de la potencia teta, que es la actividad que predomina durante el sueño MOR, pero en nuestro experimento no se encontraron estos cambios de forma consistente.

El sueño juega un papel importante en la salud mental y en el desempeño cognitivo. Más allá de la regulación homeostática (circadiana y ultradiana) y de la función mnémica, este proceso engloba reparación y crecimiento muscular, modulación de distintos picos hormonales, regulación térmica y energética del organismo, entre otros procesos, y una alteración en su equilibrio se expresa conductual y cognitivamente en la funcionalidad de quien lo padece. Por esta razón es necesario resaltar la importancia de la elaboración de modelos que nos permitan acercarnos al entendimiento de la patofisiología del sueño en

relación con otros desórdenes, como en este caso fue la depresión, y así implementar nuevas intervenciones o acrecentar el conocimiento de las ya existentes para mejorarlas.

9. CONCLUSIÓN

En la PNF, la administración de fluoxetina es inocua para ratas sin manipulación previa, mientras que en ratas que fueron intervenidas quirúrgicamente provoca una disminución de conductas tipo depresivas, es decir, un menor tiempo de inmovilidad.

En la arquitectura del sueño la inducción de conductas tipo depresivas provoca un aumento en el tiempo total de sueño MOR, pero cuando esta inducción se acompaña de la administración de fluoxetina el sueño MOR disminuye drásticamente.

En el análisis de potencia espectral la fase más afectada por la inducción de conductas tipo depresivas es el SOL, presentándose un cambio en la distribución de su potencia: con mayor potencia en el primer episodio y un decremento para los episodios posteriores. Cuando la PNF se aplicó en conjunto con la administración de fluoxetina este cambio no se presentó.

El modelo de la PNF en conjunto con la administración de fármacos antidepresivos, así como el registro polisomnográfico en otros modelos de depresión y en pacientes deprimidos, han sido muy estudiados. Sin embargo, este trabajo nos permitió analizar la evolución de la patología de la depresión tomando al sueño como marcador biológico, con la fluoxetina como intervención farmacoterapéutica.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achermann, P., & Borbély, A. A. (2011). Chapter 37 - Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 431–444. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00037-2>
- Aguilar-Roblero, R. (n.d.). Cronostasia: Más allá del modelo de los dos procesos en la regulación del sueño. *Medicina del sueño*
- Airaksinen, M. S., & Panula, P. (1988). The histaminergic system in the guinea pig central nervous system: An immunocytochemical mapping study using an antiserum against histamine. *Journal of Comparative Neurology*. <https://doi.org/10.1002/cne.902730204>
- American Psychological Association (APA). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. DSM-V.*
- Bennett, M.R. (2011) The prefrontal-limbic network in depression: Modulation by hypothalamus, basal ganglia and midbrain. *Progress in Neurobiology*, 93, 468–487
- Berger M, Van Calker D, Riemann D. (2003) Sleep and manipulations of the sleep–wake rhythm in depression. *Acta Psychiatr Scand* 108 (Suppl. 418): 83–91.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of Sleep and Wakefulness. *Physiological Reviews*, 92 (3), 1087–1187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2011>
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31 (3), 551–570. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90423-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90423-5)
- Buzsáki, G. (2006). The Brain's Default State: Self-Organized Oscillations on the Rest and Sleep. *Rhythms of the brain* (Oxford University Press). New York. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001>

- Calvo, J. M. (1983). Estudio de la actividad fásica del sueño paradójico en el gato (*Felis Catus*): Procesos de generación romboencefálica y propagación a los sistemas talámico, visual y límbico. (Tesis doctoral). Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
- Chamberlin, N. L., Arrigoni, E., Chou, T. C., Scammell, T. E., Greene, R. W., & Saper, C. B. (2003). Effects of adenosine on GABAergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00246-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00246-X)
- Chang, C.H.; Chen, M.C.; Qiu, M.H.; Lu, J (2014) Ventromedial prefrontal cortex regulates depressive-like behavior and rapid eye movement sleep in the rat. *Neuropharmacology*, 86, 125-132
- Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E., Lu, J., Scammell, T. E., & Saper, C. B. (2002). Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*.
<https://doi.org/22/3/977> [pii]
- Cobo, J.V. (2005) El concepto de depresión. Historia, definicion(es), nosología, clasificación. *psiquiatría.com*, 9 (4)
- Contreras, D. (2002). Mecanismos de generación de oscilaciones rápidas (20-80 Hz) en circuitos talamocorticales. *Revista de Neurología*, 35 (2), 135–141.
- Dagyte, G., Den Boer, J. A., & Trentani, A. (2011). The cholinergic system and depression. *Behavioural Brain Research*, 221 (2), 574–582.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.02.023>
- De Andrés, I., Garzón, M., & Reinoso-Suárez, F. (2011). Functional anatomy of non-REM sleep. *Frontiers in Neurology*.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00070>
- Díaz -Jiménez, A., Valdés-Cruz, A., González-Méndez, D. U., Martínez-Mota, L., Hidalgo-Balbuena, A. E., Garay-Cortes B. A. (2015). Efecto del Kindling y la fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva y la susceptibilidad a las

crisis convulsivas generalizadas en rata. XXX Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría. *Salud Mental*, 38, Supl1, S73. DOI:10.17711/SM.0185-3325.2015.052. Supl1

Díaz-Jiménez, A. (2017). Efecto del kindling amigdalino y fluoxetina sobre la conducta tipo depresiva y la susceptibilidad a las crisis tónico-clónicas en ratas. (Tesis de licenciatura). Facultad de Psicología UNAM

Díaz Villa, B. A., & González González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 11 (3).

Escorihuela R.M.; Fernández-Turuel, A. (1998). Modelos animales en psicopatología y psicofarmacología : del análisis experimental de la conducta a la neurogenética. *Psicología Conductual*, 6 (1), 1998, pp. 165-191

España, R. a, & Scammell, T. E. (2004). Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*.

Fernández-Guardiola, A., Martínez, A., Fernández-Mas, R., 1995. Repeated penicillin-induced amygdala epileptic focus in freely moving cats. EEG, polysomnographic (23-h recording), and brain mapping study. *Epilepsy Res.* 22, 127–136.

Fernández-Mas, R., Valdés, A., Martínez, A., Magdaleno, V., Almazán, S., Martínez, D., & Fernández-Guardiola, A. (1998). Visualización gráfica de las transiciones de las fases del sueño en el hombre: métodos de representación tridimensional. *Salud Mental*, 21 (6), 27–32.

Garay-Cortes, B.A. (2017) Efecto recíproco entre las conductas tipo depresivas y la epileptogénesis en un modelo experimental. (Tesis de licenciatura) Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Grosmark, A. D., Mizuseki, K., Pastalkova, E., Diba, K., & Buzsáki, G. (2012). REM Sleep Reorganizes Hippocampal Excitability. *Neuron*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.015>

- Hobson, J. A. (1988). *El cerebro soñador*. Fondo de Cultura Económica, México.
- Hobson, J. A. (2009). REM sleep and dreaming: Towards a theory of protoconsciousness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (11), 803–814. <https://doi.org/10.1038/nrn2716>
- Jones, B. E. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates *Pharmacological Sciences*, 26 (11)
- Jones, B. E. (2011). *Neurobiology of waking and sleeping. Handbook of Clinical Neurology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52006-7.00009-5>
- Jouvet M. (1992) From amines to sleep. *Ergeb. Physiol. Bioi Chem. Exp. Pharmacol.* 64:166-307. [Department of Experimental Medicine, Claude Bernard University, Lyon, France]
- Jouvet, M. (1998). *El sueño y los sueños*. Fondo de Cultura Económica, México.
- Kelliher, P., Kelly, J. P., Leonard, B. E., & Sánchez, C. (2003). Effects of acute and chronic administration of selective monoamine re-uptake inhibitors in the rat forced swim test. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 332–347. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00026-4)
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Levenstein, D., Watson, B. O., Rinzal, J., & Buzsáki, G. (2017). Sleep regulation of the distribution of cortical firing rates. *Current Opinion in Neurobiology*, 44, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.013>
- Lu, J., Shiromani, P., & Saper, C. B. (1999). Retinal input to the sleep-active ventrolateral preoptic nucleus in the rat. *Neuroscience*. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00094-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00094-9)
- Malhotra, R. K., & Avidan, A. Y. (2014). *Sleep Stages and Scoring Technique. Atlas of Sleep Medicine* (Second Edi). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-1267-0.00003-5>

- Marchand, W. R., Lee, J. N., Suchy, Y., Johnson, S., Thatcher, J., Gale, P. (2012). Aberrant functional connectivity of cortico-basal ganglia circuits in major depression. *Neurosciences Letters*. 514, 86– 90
- Martínez-Vargas, D. (2014). Efecto de la estimulación eléctrica del nervio vago y del núcleo del tracto solitario sobre la actividad electroencefalográfica y la distribución temporal del ciclo sueño vigilia en el gato. (Tesis doctoral). Universidad Pablo De Olavide. Sevilla, España.
- Monti, J.M.; Jantos, H. (2005). A study of the brain structures involved in the acute effects of fluoxetine on REM sleep in the rat. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 8, 75–86. DOI: 10.1017/S1461145704004511
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Nestler, E.J.; Hyman, S.E. (2010). Animal Models of Neuropsychiatric Disorders. *Nat Neurosci*, 13(10): 1161–1169. doi:10.1038/nn.2647
- Núñez-Molina, Á., & Amzica, F. (2004). Mecanismos de generación de las oscilaciones lentas del electroencefalograma durante el sueño. *Revista de Neurología*, 39 (7), 628–633.
- Oades, R. D., & Halliday, G. M. (1987). Ventral tegmental system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research Reviews*.
[https://doi.org/10.1016/0165-0173\(87\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0165-0173(87)90011-7)
- O'Donovan, M. J. (2012). Actividad sincrónica en la médula espinal en desarrollo: mecanismos, funciones y su relación con el sueño. *Control motor y cognición propiedades emergentes de redes neuronales*. El Colegio Nacional, México.
- Okawa, M. (2011). Delayed sleep phase syndrome and depression. *Sleep Medicine*, 12, 621–622

- Organización Mundial de la Salud (2017). Temas de salud. depresión OMS, <http://www.who.int/topics/depression/es/>.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates (6th ed.). *Academic Press*.
- Perez-Caballero, L., Pérez-Egea, R., Romero-Grimaldi, C., Puigdemont, D., Molet, J., Caso, J. R., Berrocoso, E. (2014). Early responses to deep brain stimulation in depression are modulated by anti-inflammatory drugs. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.63>
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/266730a0>
- Portas, C.M.; Bjorvatn, B.; Ursin, R. (1998) Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Progress in Neurobiology*, 60, 13-35.
- Prado-Alcalá, R.; Quirarte, G. (1998). De la memoria y el cerebro. *Biología de la mente*. Fondo de Cultura Económica y El Colegio Nacional, México
- Reinoso-Suárez, F., De Andrés, I., Rodrigo-Angulo, M. L., & Garzón, M. (2001). Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Medicine Reviews*. <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0136>
- Russo, S.J. & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews*, 14, 609-625. <http://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Satoh, K., & Fibiger, H. C. (1986). Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: Efferent and afferent connections. *Journal of Comparative Neurology*. <https://doi.org/10.1002/cne.902530302>
- Shahsavand-ananloo, E., Berenji, F., Sadeghniaat, K., Alimadadi, A., Zahiroddin, A., Tabatabaee, M. Ghaeli, P. (2013). Comparing effects of citalopram with

fluoxetine on sleep quality in patients with major depressive disorder.

Steiger, A., & Kimura, M. (2010). Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 44(4), 242–252.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.013>

Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal Plasticity in Thalamocortical Networks during Sleep and Waking Oscillations. *Neuron*, 37, 563–576.

[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00065-5)

Takahashi, K., Lin, J.-S., & Sakai, K. (2006). Neuronal Activity of Histaminergic Tuberomammillary Neurons During Wake-Sleep States in the Mouse.

Journal of Neuroscience. [https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2341-](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2341-06.2006)

06.2006

Treviño, M.; Gutierrez, R. (2007). Las bases celulares de las oscilaciones neuronales. *Salud Mental*, 30 (2), pp 11-18.

Tortero, Pablo. Vanini, G. (2010). Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Revista Neurológica*, 50 (12), 747–758.

Retrieved from http://www.neurobio.fmed.edu.uy/Sist_act.pdf

Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madrigal, V.M., Martínez-Cervantes, A., Fernández-Mas, R., Fernández-Guardiola, A., 1997. Distribución temporal de las fases del ciclo sueño-vigilia en el gato: registros de 23 horas en condiciones de luz-oscuridad y oscuridad-luz. *Salud Mental*, 20 (Suppl. 1), 32– 39.

Valdés-Cruz, A., Magdaleno-Madrigal, V. M., Martínez-Vargas, D., Fernández-Mas, R., Almazán-Alvarado, S. (2008). Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32 (3), 828-834

Wichniak, A., Wierzbicka, A., Wałęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19 (9), 1–7.

<https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>

Wolff, K., & Winstock, A. R. (2006). Ketamine: From medicine to misuse. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620030-00003>