

Efectos de la privación aguda de sueño sobre el comportamiento

Alonso Arista-Zulbarán¹, María Regina Chong¹, Angélica García-Chavarría¹, Andrea Gonzalez- Cuevas¹, Gilberto Guzmán-Valdivia^{1,2}, Mario Zetter^{1,2}

¹Universidad La Salle México, Facultad de Mexicana de Medicina. Ciudad de México, México.

²Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.
 alonsoarista@lasallistas.org.mx, mchong@lasallistas.org.mx,
 garcia.angelica@lasallistas.org.mx, agonzalezc2@lasallistas.org.mx,
 mario.zetter@lasalle.mx, gilberto.guzmanvaldivia@lasalle.mx

Resumen. El sueño es un fenómeno fisiológico, en el que se regulan múltiples sistemas. La falta de sueño se considera factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas (p.ej. hipertensión) y neuropsiquiátricas (depresión o ansiedad). En este trabajo, se planteó la hipótesis de que la restricción de un solo ciclo de sueño es suficiente para provocar alteraciones de la conducta, en un modelo murino. Para probarlo, se diseñó un experimento en el que, por medio de manipulación gentil, se evitó que ratones macho adultos llegaran al estado de sueño durante un período de 8 horas (RS, restricción de sueño). Al terminar el período de restricción, se evaluó el comportamiento de ratones control y en RS en la prueba de two-chamber box (TCB), evaluando los siguientes parámetros: Tiempo de latencia de movimiento, transición entre cámaras, exploración, tigmotaxis, rearing y grooming. Los resultados indican que los ratones en RS toman decisiones abruptamente, exploran menos tiempo y no intentan escapar de la caja, en comparación con los controles, lo cual sugiere que en los ratones RS actúan impulsivamente, tienen menos motivación y presentan un comportamiento similar a la ansiedad.

Palabras Clave: Ansiedad, Two-Chamber Box, Neurobiología del comportamiento.

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El sueño es uno de los aspectos más importantes de la vida cotidiana. En un mundo globalizado, la competencia por productividad ha ocasionado que estudiantes y trabajadores en todo el mundo prescindan de horas de sueño (Comunidad FacMed, 2023). Se calcula que, hasta la mitad de la población mundial, se ve afectada por este fenómeno. Una de las consecuencias de la falta de sueño son las enfermedades mentales, particularmente, el trastorno de ansiedad.

La ansiedad es una respuesta biológica normal que permite adaptarse a circunstancia adversas; sin embargo, cuando es incontrolable se vuelve patológica, el trastorno de ansiedad, que es el tipo más frecuente de trastorno mental, en el mundo. La OMS estima que aproximadamente el 4% de la población mundial, se ve afectada cada año. Debido a que su etiología es variable, se considera que los factores de riesgo son “resultado de una compleja interacción de factores sociales, psicológicos y biológicos.” (WHO, 2019).

Varios autores han abordado la relación que existe entre la mala calidad de sueño y la ansiedad. Por ejemplo, Kolobaric et al. (2023) reportan que mejorar la calidad de sueño, a través de cambios en la dieta, impacta de manera positiva en los niveles de autopercepción de bienestar y disminuye la ansiedad. Experimentalmente, también se ha demostrado que la inducción artificial de

sueño previene conductas ansiosas, inducidas por privación crónica de sueño en ratas de laboratorio (Zhu, 2023).

Dado que existe relación entre la falta de sueño y alteraciones en la conducta, resulta relevante estudiar cómo y a qué nivel se afecta el sistema nervioso para generar ansiedad. Esta propuesta está de acuerdo con el Objetivo de Desarrollo Sustentable (ODS 3): “Salud y Bienestar”, ya que, si bien presentamos un estudio experimental, este pretende abrir una línea de investigación que a largo plazo propicie la discusión pública acerca de la importancia del bien dormir, mejorando la higiene del sueño de la población que se encuentra expuesta a este factor de riesgo (Dahlgren, Hultman, Lichtenstein, Sällström, & Bjerre, 2018).

2 Objetivo

Estudiar los efectos de la restricción de sueño, por medio de la prueba de TCB, evaluando las diferencias conductuales, en comparación con ratones control de la cepa CD-1

3 Propuesta teórico-metodológica

Basados en estudios previos en los que se analiza ansiedad, se realizó la prueba modificada de TCB (Fig. 1) la cual se describe brevemente a continuación: la caja está compuesta por dos cámaras grandes (50 x 50 cm por lado y 50 cm de alto): una clara y una oscura; y un vestíbulo de color neutro (amarillo, 15x15 cm), el cual conecta ambas cámaras. Fue diseñada por Crawley y Goodwin (1980) para relacionar el comportamiento exploratorio como índice para determinar los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas. El procedimiento consiste en colocar en el vestíbulo a cada sujeto experimental, y evaluar su movimiento libre entre los compartimentos. La caja representa un estresor para los roedores, de tal manera que pueden expresar comportamientos parecidos a ansiedad.

Ratones (*Mus musculus*) macho (N=14) de la cepa CD-1, de 2 meses de edad y peso ~30 gramos (no se pesaron individualmente), fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: Control (n=7); y Restricción de sueño (RS, n=7): los ratones del grupo RS permanecieron en vigilia durante 16 horas (se restringió el sueño en la “noche”, de las 07:00 a las 15:00hrs), por medio de la técnica de manipulación gentil (manipular al ratón suavemente cuando este se está quedando dormido).

Al final del período, los sujetos de cada grupo fueron colocados, uno a uno, en el vestíbulo de la TCB y permanecieron durante 5 minutos dentro de la cámara. Su comportamiento fue video-grabado y analizado off-line. Los parámetros evaluados se encuentran en el siguiente esquema (Fig. 1).

4 Discusión de resultados

Los ratones RS expresaron conducta distinta a los controles. Como se observa en la figura 2, los ratones del grupo RS (barras rojas), mostraron un comportamiento “desorganizado”: el tiempo de latencia (inicio de movimiento) fue menor, y no mostraron signos de identificación del área (Fig. 2A), indicando indiferencia al entorno; sin embargo, los ratones RS intentaron escapar una menor cantidad de veces (rearing), esta es una conducta natural de los ratones, que buscan escapar de

un lugar desconocido (Fig. 2E). Estos resultados indican que los ratones RS presentan hiperactividad sensorio-motora, resultando en “impulsividad”.

En la figura 2B (número de transiciones) no hubo diferencia significativa entre los grupos; sin embargo, existe una tendencia que indica que los ratones RS transitaron más entre las cajas, por lo que investigaron menos. Este comportamiento, puede ser indicativo de ansiedad, ya que en estado normal, el ratón tiende a explorar territorios desconocidos (Pienaar & Grobler, 2023). Este parámetro se desglosa aún más al evaluar el número de entradas a la cámara blanca vs. negra (se considera que un ratón normal, no ansioso, permanece más tiempo en la cámara negra, como ocurrió en los controles, Fig. 2B1); en contraste, los ratones RS no mostraron preferencia por ninguna de las cajas (Takao K, Miyakawa T., 2006). Con respecto a la tigmotaxis, un comportamiento característico de miedo, no se encontró diferencia, dando a suponer que la respuesta ansiosa no es resultado de los circuitos neurales responsables de la respuesta de miedo.

Estos resultados indican que la restricción de sueño de una sola “noche” por medio de manipulación gentil es suficiente para provocar alteraciones en el comportamiento, generando manifestaciones que replican lo que ocurre con una persona en estado de ansiedad (dificultad para tomar decisiones, poca motivación y pensamiento desorganizado). Se considera que estos resultados son relevantes en el contexto del ODS – 3: “Salud y bienestar” ya que, el sueño es un proceso fisiológico fundamental para mantener la salud general y la salud mental. Este trabajo, sirve como base para una línea de investigación que contribuya a comprender los efectos de la falta de sueño (de una sola noche) en la salud. Además, permitiría hacer difusión y divulgación para que las personas conozcan la importancia de dormir bien y descansar.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Nuestro trabajo indica que la privación de sueño durante una sola noche por medio de manipulación gentil es suficiente para causar alteraciones en el comportamiento. Si extrapolamos estos resultados a una persona podríamos interpretar que la falta de sueño induce errores en el juicio y la toma de decisiones, así como un comportamiento con menor conciencia de riesgos. Como perspectiva consideramos en que este trabajo es la base para comenzar una línea de investigación, para estudiar los mecanismos neurobiológicos que causan estas alteraciones y eventualmente trasladarlos a estudios observacionales y de intervención en la población con mala calidad de sueño y sus consecuencias a corto y largo plazo. Conocemos las limitaciones del estudio por el número de ratones implementados y que solo se evaluaron ciertos parámetros de la conducta. A futuro planeamos expandir la línea de investigación por medio de más análisis conductuales e histológicos.

6 Agradecimientos

Agradecemos a la facultad mexicana de medicina por permitirnos realizar este experimento en sus instalaciones, a la vicerrectoría de investigación por el apoyo para llevar a cabo el verano de investigación en el marco del 1er verano de investigación lasallista y finalmente a los 14 ratones que participaron en este estudio, muchas gracias.

7 Referencias

1. Jones, S. K., McCarthy, D. M., Vied, C., Stanwood, G. D., Schatschneider, C., & Bhide, P. G. (2022). Trans-generational transmission of aspartame-induced anxiety and changes in glutamate-GABA signaling and gene expression in the amygdala. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America*, 119(49). <https://doi.org/10.1073/pnas.2213120119>
2. Erickson, A., Harbin, K., MacPherson, J., Rundle, K., & Overall, K. L. (2021). A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 62(9), 952–960.
3. Gorka, S. M., Young, C. B., Klumpp, H., Kennedy, A. E., Francis, J., Ajilore, O., Langenecker, S. A., Shankman, S. A., Craske, M. G., Stein, M. B., & Phan, K. L. (2019). Emotion-based brain mechanisms and predictors for SSRI and CBT treatment of anxiety and depression: a randomized trial. *Neuropsychopharmacology*, 44(9), 1639-1648. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0407-7>
4. Escobar-Córdoba, F., Ramírez-Ortiz, J., & Fontecha-Hernández, J. (2021). Effects of social isolation on sleep during the COVID-19 pandemic. *Sleep Science*, 14(S 01), 86-93. <https://doi.org/10.5935/19840063.20200097>
5. Comunidad FacMed. (2023, 23 marzo). Clínica de Trastornos del Sueño, 25 años de proporcionar bienestar a la sociedad. *Gaceta FM*. <https://gaceta.facmed.unam.mx/index.php/2023/03/23/clinica-de-trastornosdel-sueno-25-anos-de-proporcionar-bienestar-a-la-sociedad/>
6. Patel, A. K., Reddy, V., Shumway, K. R., & Araujo, J. F. (2024, 26 enero). Physiology, sleep stages. *StatPearls - NCBI Bookshelf*.
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/#:~:text=Sleep%20occurs%20in%20five%20stages,spent%20in%20the%20N2%20stage>.
8. Kolobaric, A., Hewlings, S. J., Bryant, C., Colwell, C. S., D'Adamo, C. R., Rosner, B., Chen, J., & Pauli, E. K. (2023). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Decentralized Trial to Assess Sleep, Health Outcomes, and Overall Well-Being in Healthy Adults Reporting Disturbed Sleep, Taking a Melatonin-Free Supplement. *Nutrients*, 15(17), 3788. <https://doi.org/10.3390/nu15173788>
9. Zhu, J., Chen, C., Wu, J., He, M., Li, S., Fang, Y., Zhou, Y., Xu, H., Sadigh-Eteghad, S., Manyande, A., Zheng, F., Chen, T., Xu, F., Ma, D., Wang, J., & Zhang, Z. (2023). Effects of propofol and sevoflurane on social and anxiety-related behaviours in sleep-deprived rats. *British Journal Of Anaesthesia*, 131(3), 531-541. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.05.025>
10. Dahlgren J., Hultman G., Lichtenstein L., Sällström A., & Bjerre A. (2018). Predictors of non-adherence to treatment in adolescents with ADHD. *BMC Psychiatry*, 18(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-19467>
11. Pienaar, I. S., & Grobler, J. P. (2023). Can we ameliorate alpha-synuclein toxicity in Parkinson's disease? A perspective on neurotherapeutic targets and developments. *Current Opinion in Pharmacology*, 72, 102417. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2023.102417>
12. Takao K, Miyakawa T. Light/dark transition test for mice. *J Vis Exp*. 2006 Nov 13;(1):104. doi: 10.3791/104.

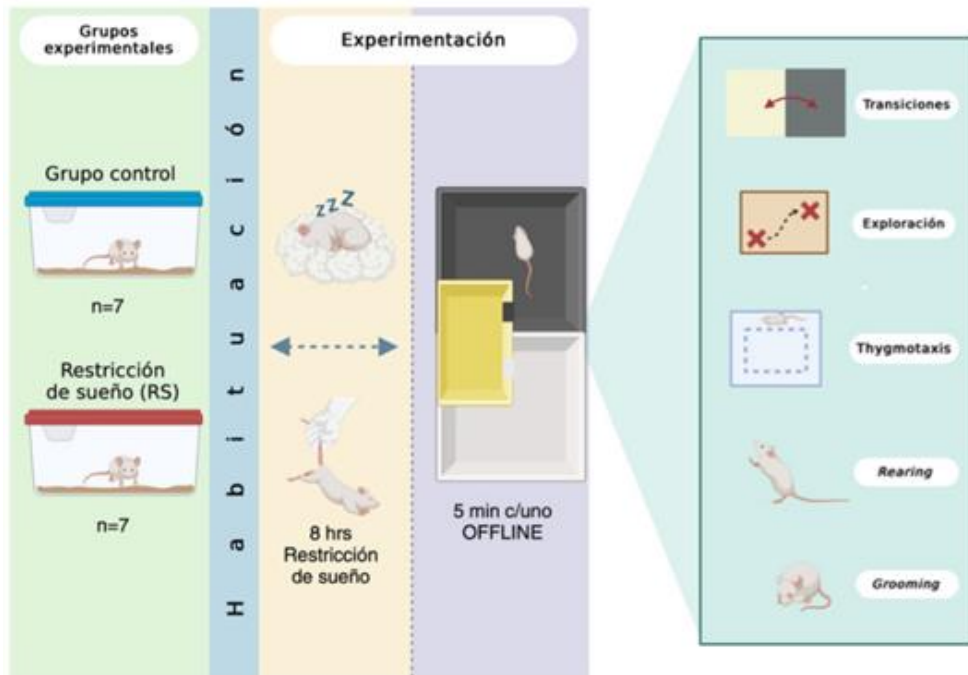


Figura 1. Esquema del protocolo experimental, realizado con BioRender. Se esquematiza la metodología tanto del grupo control como del RS, así como el procedimiento de privación de sueño y parámetros analizados en base a la prueba de TCB.

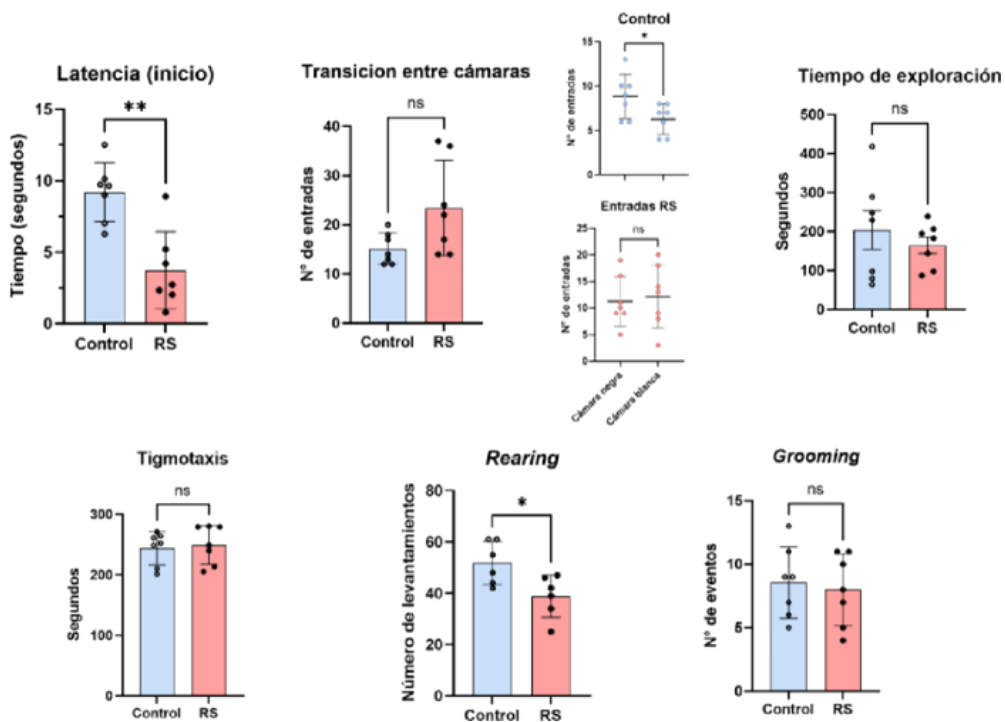


Figura 2. Comportamiento de los ratones durante 5 minutos en la caja de dos cámaras. Las barras representan la media: las azules a los ratones control (n=7) mientras que las rojas a los ratones RS (n=7). Las barras indican la D.E.M. que fueron analizadas por medio de la prueba *t* de Student de dos grupos despareada. Los asteriscos indican * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, y ns no significativo ($p \geq 0.05$).