

UNIVERSIDAD ANAHUAC

ESCUELA DE PSICOLOGIA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M



UNIVERSIDAD ANAHUAC

VINCE IN BONO MALUM

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION PROLONGADA
DE 2 BENZODIACEPINAS, LORAZEPAM Y
ALPRAZOLAM, SOBRE LOS HUSOS
DE SUEÑO EN EL HOMBRE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
PRESENTAN LAS ALUMNAS

LOURDES GUADALUPE BENITEZ MALVIDO
THELMA NEDVEDOVICH KUSHER



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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.

INDICE

	pág.
RESUMEN	1
I. INTRODUCCION	3
II. MARCO TEORICO	
El sueño	3
Los husos de sueño	5
Las benzodiazepinas	14
III. MATERIAL Y METODO	21
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSION	32
VI. RECOMENDACIONES	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
APENDICE A	43
APENDICE B	51

RESUMEN

En las investigaciones previas que se han llevado a cabo en relación al efecto que tienen las benzodiazepinas (BZDs) sobre los husos de sueño, se ha reportado un incremento en su densidad. Sin embargo, las drogas empleadas han sido BZDs cuya indicación clínica principal es la inducción del sueño. Es por ello que en el presente trabajo se investigaron los efectos de 2 BZDs no indicadas - principalmente como hipnóticos, sino en casos de ansiedad y depresión por ansiedad, con el fin de averiguar si se obtienen efectos similares con ambas clases de BZDs.

Los sujetos fueron 5 voluntarios sanos, de sexo masculino, a quienes se les administraron las siguientes sustancias al azar: - lorazepam (LD= 1 mg), alprazolam (AL= 0.25 mg) y un placebo (PLA) durante 7 días dejando transcurrir 5 días como periodo de lavado - entre cada una de ellas.

Se obtuvieron 3 registros polisomnográficos de cada sujeto, uno por cada condición experimental y se analizaron la densidad y la frecuencia intrínseca de los husos de sueño en las fases 2, 3 y 2+3 de sueño, así como la variabilidad de ambas características a lo largo de la noche.

Se encontraron diferencias significativas en la densidad de husos de sueño entre las fases 2 y 3 con el PLA ($t=4.28$, $p < 0.05$) y con el LD ($t=4.33$, $p < 0.05$).

Las BZDs no provocaron un incremento significativo en la densidad de los husos de sueño, posiblemente debido al tamaño de la muestra, al tipo de BZDs que empleamos y/o a la variabilidad entre sujetos. Es necesario tomar en cuenta la importancia de este último factor para poder establecer criterios de selección de la muestra más específicos, haciendo una división en 2 subgrupos: uno, - constituido por aquellos sujetos que presentan pocos husos de sueño y el otro, por sujetos que presentan un gran número de éstos.

Sugerimos que en estudios futuros, además de trabajar con - una muestra más grande y de tomar en cuenta la cantidad de husos

que normalmente presentan los sujetos. se prolongue el tiempo de administración de las BZDs y se experimente con toda la gama de este tipo de compuestas y no sólo con un grupo reducido de los mismos.

I. INTRODUCCION

Dormir... ¿Suspende esa infinita cantidad de estimulación que nos llega siempre que estamos despiertos? Tal vez; pero ¿qué misterio se oculta debajo de ese estado tan singular que es el - dormir y el soñar? ¿Son ambas funciones tan necesarias como lo - son el beber y el comer? ¿Por qué dormimos? ¿Qué es soñar? El hombre siempre se ha cuestionado acerca de todo ello porque, sencillamente, es un enigma difícil de resolver.

Dormir... soñar y de nuevo, dormir... Todo se entremezcla forzosamente y se manifiesta al fin, firme y real, como lo son el vivir y estar despiertos aquí, en el presente.

El presente estudio pretendió analizar el efecto que producen dos hipnóticos sobre uno de los patrones de actividad electroencefalográfica que se registra durante el sueño en el humano y - que se conoce como huso de sueño. Los hipnóticos que comúnmente se han utilizado en los estudios previos, son los que se emplean en la práctica clínica para inducir sueño, tales como el flunitrazepam y el nitrazepam, que son compuestos benzodiazepínicos.

Esta vez quisimos investigar cuáles fueron los efectos de - la administración prolongada del lorazepam y del alprazolam sobre los husos de sueño en el humano. Estas benzodiazepinas (BZDs) - están indicadas en la práctica clínica en casos de ansiedad y depresión por ansiedad (Greenblatt, Shader y Abernethy, 1983), pero no son la primera elección como somníferos.

Este tipo de estudio busca hacer una evaluación más profunda de los hipnóticos en cuestión, así como un análisis de la calidad del sueño representada, quizá, por los mencionados husos de - sueño.

II. MARCO TEORICO

El Sueño:

El sueño se divide en varias fases, cada una con diferentes características electroencefalográficas y con la presencia de -

diversos elementos o patrones de actividad.

El sueño lento o no MOR (NMOR) comprende las fases 1, 2, 3 y 4, caracterizadas por una disminución de la frecuencia y un aumento del voltaje de manera progresiva, la cual se relaciona con la profundidad del sueño. El sueño paradójico o sueño MOR se caracteriza por presentar un patrón electroencefalográfico de sincronizado y acompañado de movimientos oculares rápidos. La sucesión de fases se repite aproximadamente cada 90 minutos.

Khomutetskaya, Shilling y Karmanova (1979) y Karmanova y Lazarev (1979) proponen que el sueño es un estado que no debe calificarse solamente como una manifestación de la actividad eléctrica del cerebro, sino como un estado del organismo en su totalidad, con manifestaciones conductuales, vegetativas y bioquímicas.

Respecto a la bioquímica y a los mecanismos neurales involucrados en el ciclo vigilia-sueño, no han habido aún resultados concluyentes acerca de una región específica responsable de él, por lo que al parecer el sueño, al igual que otras funciones cerebrales, opera mediante más de un mecanismo.

A nivel neural, se ha visto que el sueño es un proceso inducido activamente, no un proceso pasivo. Al parecer, la formación reticular rostral contiene la población neuronal involucrada con la vigilia, y la parte caudal del tallo cerebral, contiene las neuronas necesarias para el sueño.

Bioquímicamente se han propuesto sustancias inductoras del sueño tales como el péptido inductor del sueño-delta (Schoeneberger y Monnier, 1977) y la sustancia promotora de sueño (Pappenheimer, Miller y Goodrich, 1967); y al neurotransmisor serotonina contenido en los núcleos del raphé como promotoras del sueño lento. En cuanto al sueño paradójico, se sugiere que las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus y las colinérgicas del campo tegmental gigantocelular (núcleos raticulares pontis oralis y reticularis pontis caudalis), juegan un papel importante al respecto.

Hobson (1974) propuso un patrón intrínseco de actividad - alternante entre las células del campo tegmental gigantocelular y las del locus coeruleus para la ciclicidad del sueño lento y del sueño paradójico, sin embargo, ésta es solamente una hipótesis - que como otras, nos dejan con más preguntas de las que se han podido contestar.

El interés que se ha manifestado por los mecanismos del tallo cerebral involucrados en el sueño, ha descuidado en parte las investigaciones de otras áreas cerebrales tales como el tálamo y de otros neurotransmisores como podría ser el caso del ácido γ -amino-butírico (GABA).

Los Husos de Sueño:

Las fases 2 y 3 del sueño lento se caracterizan por la presencia de un patrón de actividad electroencefalográfica, fusiforme y sinusoidal, conocido como huso de sueño, que tiene una frecuencia de 12-16 cps, una duración de 0.5-2 seg. una amplitud de 5-50 μ v y una ocurrencia de 3 a 10 veces por minuto. Fue descrito por primera vez por Loomis, Harvey y Hobart en 1935.

Posteriormente, Rechtschaffen y Kales (1968) indican que - la presencia de husos no debe definirse a menos que la actividad tenga un mínimo de 6 ó 7 ondas distinguibles en 0.5 seg de duración.

La ocurrencia de husos de sueño es la medida más confiable del inicio del sueño. Su frecuencia y localización varían con la profundidad del mismo. La densidad de husos es el parámetro que se maneja en la mayoría de los estudios, es decir, el número de - husos dividido entre la duración ya sea de la fase de sueño, de - toda la noche o de un intervalo determinado (por ejemplo, cada 10 min). La densidad no es estable a lo largo de la noche, es mayor en la fase 2, luego en las fases 3 y 4 y finalmente, en la fase 1 y el sueño MOR, donde esta actividad ocurre entre las transiciones de estas etapas y la fase 2 (Silverstein y Levy, 1976). Sin embargo, Gaillard y Blois (1981) no reportaron diferencias en la

densidad de los husos de sueño entre las fases 2, 3 y 4.

La distribución de husos es estable dentro del mismo sujeto en diferentes noches, pero hay grandes diferencias individuales y los husos no se observan durante la vigilia en el sujeto normal - (Silverstein y Levy, 1976; Gaillard y Blois, 1981). Gaillard y - Blois (1981) encontraron que las mujeres presentan más del doble de husos de sueño que los hombres.

Los factores que alteran las características de los husos son:

A. Distribución en el cráneo: se ha visto que los husos de sueño tienen una mayor amplitud en la región del vértex (Dumermuth, Walz y Scollo-Lavizzari, 1972).

B. Segmentos de la noche: los husos de sueño disminuyen en densidad hacia el final de la noche, posiblemente debido a la aparición del sueño MOR (Silverstein y Levy, 1976).

C. Edad: esta actividad varía con la maduración del individuo en cuanto a frecuencia, amplitud, cantidad y localización - (Tanguay, Ornitz, Kaplan y Bozzo, 1975; Crowell, Kapunai, Boychuk, Light y Hodgman, 1982; Principe y Smith, 1982; Ellingson, 1982 y Shibagaki, Kiyono y Watanabe, 1982). En general, hay una mayor actividad en niños que en adultos. Los husos de sueño aparecen primero en regiones centrales y a los cuatro meses se propagan a regiones frontotemporales. Esta actividad alcanza un máximo entre los 3 y los 9 meses de edad, decrece llegando a un mínimo a los 27 meses, permanece constante hasta los 54 meses y luego aumenta hasta estabilizarse hacia los 60 meses (Tanguay y col., 1975 y - Shibagaki y col., 1982). En promedio, la duración es de 1-3 seg, la frecuencia entre 10-14 cps y el voltaje entre 30-50 μ v (estos 2 últimos parámetros tienden a aumentar y a disminuir, respectivamente, con la edad hasta la adolescencia). Se observan mejor en las cortezas parietal y frontal.

En un estudio hecho por Principe y Smith (1982), con varios grupos de diferente edad, se encontró que la amplitud se vuelve

más uniforme con la edad. Las principales diferencias las encontraron entre los grupos de 3-5 años y el de 43-53 años. Estas - diferencias fueron: una mayor frecuencia y una menor amplitud - para el grupo de mayor edad (14.1 cps y 15.6 μ v vs 13 cps y 27.3 μ v).

Muchas veces los husos de sueño se confunden con los brotos de husos en el EEG del prematuro. Es posible que a ello se deban las observaciones de que los husos de sueño "estén presentes en - los neonatos, que luego desaparezcan y que más tarde vuelvan a - aparecer, únicamente en sueño lento, a la edad de 3 meses" - (Shibagaki y col., 1982). He aquí la razón de las controversias acerca de cuál es la edad en la que aparecen por primera vez los husos de sueño en el ser humano. Las principales diferencias - entre los brotes de husos del prematuro y los husos de sueño aon- que en los primeros se observa una frecuencia de 8-20 cps y apare- cen en todas las fases del ciclo vigilia-sueño, mientras que los husos de sueño tienen una frecuencia de 12-16 cps y aparecen sólo en sueño lento (Ellingson, 1982). Los husos prematuros disminu- yen en voltaje e incidencia durante el noveno mes de gestación y desaparecen en la mayoría de los recién nacidos a término. - - Ellingson y Peters (1980) basan la transición de patrones EEG - inmaduros a patrones maduros en:

1. La desaparición del "Tracé alternant", el cual consiste en la alternancia entre trenes o salvas de actividad lenta y pe- riodos de trazo plano (Dreyfus-Briaac, Samson-Solfus, Blanc y - Monod, 1958).

2. El comienzo del sueño con sueño lento y no con movimien- tos oculares rápidos.

3. La aparición de husos de sueño.

Crowell y col., (1982) indican que esta transición se lleva a cabo a los 46.6 días de edad en los recién nacidos a término y a los 43.8 días en los prematuros. No hay diferencias entre -

ambos grupos en cuanto a la edad de adquisición del patrón EEG infantil (6 semanas aproximadamente).

En el recién nacido se han observado brotes de husos en el vértex, de bajo voltaje y mal definidos, a los cuales se les conoce también con el nombre de "prehusos". A los 7-10 días de edad estos husos (husos prematuros), sin la forma característica, tienen una duración de 0.4-1 seg y una amplitud de 7-10 μ v.

Según la mayoría de los autores, los husos de sueño bien definidos se observan entre la cuarta y la novena semanas (Ellingson, 1982 y Schultz, Schulte, Akiyama y Parmelee Jr., 1968). En un principio son infrecuentes, no más de 3 ó 4 husos por hora durante el sueño lento.

Entre las 11 y 13 semanas los husos se hacen más prominentes y frecuentes. Esta actividad es más intensa que en el adulto y permanece así durante el primer año de vida.

A los 3 meses se puede hablar de "husos maduros" (similares a los del adulto), aunque sólo la mitad de ellos son bilateralmente sincrónicos y simétricos. Incluso, esta edad se ha considerado como un momento clave en el desarrollo del sueño, ya que, no sólo aparecen los husos de sueño maduros, sino que se aceleraron y consolidan la mayoría de los cambios, por ejemplo, el niño adquiere la habilidad para sostener periodos mayores de vigilia-sueño y los movimientos oculares rápidos tienden a agruparse en trenes.

Entre los 6 y los 12 meses hay un aumento en la sincronía interhemisférica hasta los 2 años, teniendo una mayor amplitud en el vértex. A los 3 años tienen una frecuencia de 13-14 cps. A partir de los 3.5 años tienen una frecuencia de 12-13 cps con predominio en la corteza frontal.

En niños de 6 años y mayores los husos varían con la profundidad del sueño, siendo más lentos a mayor profundidad. Aumenta el voltaje y hay un predominio parieto-occipital. Al principio de la noche tienen una frecuencia de 13-15 cps. Hacia el final -

de la noche, la frecuencia disminuye y hay un predominio frontal.

Entre los 8 y 14 años disminuye el voltaje, teniendo una frecuencia de 12 cps en sueño profundo con predominio en la corteza frontal.

D. Patología: las siguientes desviaciones en la actividad de husos de sueño están clasificadas como anormales (Ellingson, - 1982):

1. Ausencia de husos de sueño después de las 8 semanas de edad. La ausencia entre las 8 y 12 semanas se considera como un retraso en el desarrollo y, a partir de esa edad, como un signo - patológico, siendo grave si no se han presentado a la edad de - 3-8 meses.

2. Asincronía bilateral de un 75% a partir de los 3 meses y de un 50% a los 12 meses.

3. Asimetría interhemisférica.

4. Husos gigantes (Gibbs y Gibbs, 1962). Se correlaciona con retraso mental en un 70-80% de los casos. Se observan en niños menores de 5 años y nunca después de los 12 años. En los casos más graves, los husos son continuos y se observan durante la vigilia, en la cual disminuyen de voltaje. Son difusos y con una amplitud de 200-400 μ v.

Algunos trastornos en los que se observa una alteración en los husos de sueño son:

1. Anoxia pre o perinatal: como consecuencia de esto, los husos no se desarrollan antes de los 3-8 meses de edad (Parmelee, Schulte, Akiyama, Wenner, Schultz y Stern, 1968).

2. Hipotiroidismo: el número de husos está disminuido o ausente. Pueden recuperarse con terapia sustitutiva (Schultz y - col., 1968)

3. Trisomía 21: tardan en aparecer y son menos abundantes. A los 12 meses no hay simetría interhemisférica (Ellingson y -

Peters. 1980).

4. Epilepsia: Montplaisir, Leduc, Laverdiere, Walsh y Saint-Hilaire (1981) registraron actividad de 12-14 cps durante la fase 2 de sueño en el hipocampo de sujetos epilépticos. - - Kostopoulos y Gloor (1982) proponen que la actividad espiga-onda lenta de 3 cps de la epilepsia corticorreticular generalizada representa una respuesta exagerada de las neuronas corticales a los impulsos tálamo corticales que normalmente producen husos de sueño.

5. Retraso mental: la actividad de husos de sueño puede estar aumentada o disminuida. En general, se ha observado que en pacientes menores de 18 meses hay una actividad menor y en pacientes entre los 19 y 40 meses, una actividad aumentada. Se ha observado una tendencia a la deficiencia en el cociente de desarrollo en niños que no presentan husos de sueño en comparación con aquellos que sí los presentan (Shibagaki, Kiyono, Watanabe y Hakamada, 1981, 1982). También se ha observado que la ausencia de husos es más frecuente en sujetos con actividad anormal de fondo y descargas paroxísticas. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que se trata de padecimientos con diversas etiologías.

E. Efectos de drogas; acerca de este punto hablaremos más adelante, enfocándonos específicamente en las BZDs.

El análisis de la actividad de husos de sueño puede ser visual o computarizado. En este último, la concordancia hombre-máquina fluctúa entre el 75 y 90%, según lo reportan los diversos autores que han usado dispositivos automáticos para detectar los husos (Silverstein y Levy, 1976; Gaillard y Blois, 1981).

En general, los reportes de las características fisiológicas del huso de sueño han sido limitados. Matsubayashi, Ishiyama, Homma y Ebe (1982), estudiaron la variabilidad de la frecuencia, las duraciones y los intervalos de aparición de los husos en varias fases de sueño. Encontraron que la frecuencia es variable, -

que la duración disminuye conforme progresa el sueño y que el - intervalo de aparición tiende a aumentar a lo largo de la noche.

Con respecto al origen de los husos de sueño, se ha sugerido que parece depender de la interacción compleja de varios mecanismos corticales y subcorticales, más específicamente de la corteza frontal y de los núcleos intralaminares talámicos, los cuales se conocen también como núcleos intrínsecos, de la línea media o talámicos difusos. Corresponden a la zona del tálamo medial y tienen interconexiones con otras regiones talámicas, con la formación reticular mesencefálica, el sistema límbico y la corteza cerebral. Tienen un papel en la regulación de la actividad eléctrica espontánea de la corteza, y están involucrados en el - sueño, la vigilia y la atención. Estos núcleos actúan probablemente como marcapaso para inducir actividad fusiforme rítmica o de tipo alfa en la corteza. Los primeros indicios de esto datan desde 1942, año en el cual Dempsey y Morison observaron por primera vez las ondas reclutantes al estimular el sistema talámico difuso en forma repetida con una frecuencia entre 8-12 cps y - registrar en la corteza una actividad fusiforme semejante a husos espontáneos en el gato. La activación reticular actúa bloqueando la sincronía del EEG que resulta de la estimulación de - los núcleos talámicos difusos (Moruzzi y Magoun, 1949).

Experimentalmente se ha observado que la destrucción de los núcleos talámicos mediales hace extinguir el patrón fusiforme. - Jasper, Ricci y Doane (1960) muestran que la destrucción del sistema talámico difuso elimina los husos en la corteza. Velasco y Lindsley (1965) observaron que la respuesta de reclutamiento y la actividad de husos desaparecen luego de la ablación bilateral de la corteza orbital. Lindsley, Schereiner, Knowles y Magoun - (1950), observaron que en el gato, la lesión del tálamo suprime los husos de sueño sin afectar las ondas lentas de la corteza. - Villablanca y Salinas-Zuballos (1972) observaron que los husos - desaparecen con la lesión bilateral talámica. Los estudios de -

Kellaway (1966) han demostrado que los husos persisten en el tálamo luego de ser desconectado del tallo; de aquí que se sugiera un origen talámico en la generación de las ondas rítmicas de husos de sueño.

En un experimento llevado a cabo por Fernández-Guardiola, - Fischer Williams y Nauquet (1959), se demostró que existe una estrecha relación entre el estado de activación o de no-activación de la corteza y la amplitud y topografía de la respuesta por reclutamiento obtenida por la estimulación de un núcleo no específico del tálamo, que en este caso fue el centralis lateralis.

En efecto, mientras se note en el trazo de reposo la aparición de ondas lentas y de husos, la respuesta de reclutamiento - aumenta de amplitud, toma una forma más compleja e irradia hacia el exterior de las áreas donde estaba registrada.

La anoxia cerebral provoca diversos grados de sincronización cortical. En un primer estadio, la sincronización es análoga a - la que se encuentra en el curso del "sueño fisiológico" de un gato que se encuentra bajo flaxedil. En un segundo estadio, se asocia un alargamiento progresivo del período refractario de las células del tálamo y probablemente las corticales, ya que las ondas reclutantes responden al principio de una en una y después una - vez cada dos a las estimulaciones del centralis lateralis.

Este tipo de modificación es análoga a la que se encuentra en el curso de la aplicación progresiva de inyecciones de nembutal o de otros barbitúricos durante la estimulación talámica; es igualmente análoga al tipo de modificación que se ve en el hombre y en los animales, en el curso de la habituación por estimulación sensorial repetida.

Por último, es interesante notar que la aparición de husos sobre la corteza y el momento en el que el reclutamiento aumenta de amplitud y tiende a irradiar, corresponde a un estadio durante el cual se puede registrar una descarga de gran amplitud y de -

rápida frecuencia dentro de las estructuras de la formación reticular ponto-bulbar.

Estos hechos plantean, por lo tanto, el problema de la posibilidad de que exista una sincronización cortical independiente - del grado de actividad reticular, por ejemplo, la activación de - centros sincronizadores bulbares (Moruzzi, 1960).

En el hombre, Feeney y Gulotta (1972), observaron que la lesión bilateral del tálamo anteromedial suprime los husos. Si la lesión es unilateral, desaparecen temporalmente permaneciendo una diminución de la frecuencia. Lesiones en el tálamo medial y ros tral los suprimen permanentemente.

Aunque se conocen las características electroencefalográficas, ontogénicas, patológicas y farmacológicas, es muy poco lo - que se sabe acerca de las funciones biológicas de los husos de - sueño.

La hipótesis inhibitoria propuesta por Yamadori (1971), postula que los husos preservan el sueño al inhibir la entrada sensorial o elevar el umbral sensorial. Este autor encontró la supresión de complejos K evocados cuando la estimulación auditiva se - presentó durante la actividad de los husos.

La hipótesis excitatoria está sostenida por Moruzzi, - - Brookhart, Niemer y Magoun (1950) y Church, Johnson y Seales (1978), entre otros. Ellos sugieren un incremento de los potenciales evocados ante la estimulación sincrónica con los husos. En el estudio de Church y col., (1978), se observó que los husos de sueño - no inhiben los efectos de la estimulación auditiva durante la - actividad de husos de sueño.

Se propone que los husos reflejan una reducción física de - la acción inhibitoria sobre los niveles tónicos, permitiendo un - aumento en la transmisión de eventos sensoriales o aumentando la labilidad de ciertos sistemas de respuestas electroencefalográficas.

Las Benzodiazepinas (BZDs):

Las BZDs fueron sintetizadas primeramente por Sternbach en 1933. Se les ha dividido en cuatro grupos dependiendo del radical que se adhiere a la estructura básica:

a. 2-cetobenzodiazepinas, como el diazepam, que son biotransformadas por oxidación en el hígado y poseen metabolitos farmacológicamente activos. El radical que se une es el grupo cetona.

b. 3-hidroxibenzodiazepinas, como el oxazepam y el lorazepam que son biotransformadas por conjugación en el hígado, lo cual da como resultados productos sin actividad farmacológica. El radical que se les une es el grupo hidroxilo.

c. 7-nitrobenzodiazepinas, como el nitrazepam, que son biotransformadas por reducción en el hígado y pueden o no poseer metabolitos con actividad farmacológica. El radical que se une es el grupo nitrilo.

d. triazolobenzodiazepinas, como el triazolam y el alprazolam, que son biotransformadas por conjugación y pueden tener metabolitos. Se caracterizan porque a la estructura básica se le une el anillo triazol, que es un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En cuanto a la biotransformación, es una forma de metabolismo hepático y tiene 2 fases: una preparatoria (oxidación, reducción e hidrólisis) y otra sintética (conjugación). La primera es una biotransformación lenta que produce metabolitos activos y que convierte a las BZDs en fármacos de acción prolongada. Las BZDs que son conjugadas sufren una biotransformación rápida cuyo resultado es la formación de glucuronatos, que son productos farmacológicamente inactivos, de vida media breve, por lo que desde el punto de vista químico se consideran como BZDs de acción intermedia o corta.

Al comparar a las BZDs con los barbitúricos, encontramos que producen, al menos, el mismo efecto hipnótico pero provocan menos efectos secundarios.

Con respecto a los efectos de las BZDs, se sabe que ejercen influencia sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) y que dicho efecto está en función de la dosis absoluta en mg/kg de peso corporal requerida para inducir un cambio significativo en la conducta o en las funciones nerviosas (Greenblat y col., 1983).

Las BZDs tienen efectos sedativos, facilitan el sueño y actúan como relajantes musculares en caso de espasmos musculares severos e incluso en tétanos.

Según Boyer (1966) y Olsen (1982) la BZDs tiene efectos anticonvulsivantes en algunos tipos de crisis epilépticas. Las BZDs tienen un efecto muy débil sobre el Sistema Nervioso Autónomo Periférico. Con las BZDs se han encontrado efectos endocrinos colaterales especialmente en animales y no tan claramente en el hombre.

Los efectos colaterales que se ven con la ingestión de BZDs se relacionan con propiedades depresoras del SNC y de relajación muscular y son: sobrededación, ataxia mediana y somnolencia. Estos síntomas se agravan si se incrementa la dosis.

Las BZDs producen tolerancia y llega a presentarse un síndrome de abstinencia, sobre todo cuando se han ingerido dosis grandes. Entre los síntomas que pueden ocurrir cuando se suspende su ingestión se incluyen convulsiones; algunas veces es necesario esperar una semana antes de que aparezcan los síntomas de la abstinencia y ello se debe al tiempo que debe transcurrir para que se formen los metabolitos respectivos. Cuando las dosis que se han ingerido no son excesivas, el síndrome de abstinencia no presenta consecuencias graves.

Con respecto a los efectos de las BZDs sobre el sueño, se ha visto que las fases 3 y 4 de sueño son sensibles a la acción de las BZDs ya que se ve una supresión de dichas fases por la administración de estos hipnóticos. Los cambios en las etapas de sueño y en la latencia de sueño son diferentes con las BZDs de -

larga duración que con las de corta duración. Las BZDs no sólo afectan al sueño sino que también afectan la conducta de despertar. Si se despierta a un sujeto durante la noche (después de haberle administrado un hipnótico) muestra un decremento en la ejecución de tareas psicomotoras y cognoscitivas (Fernández-Guadalupe, Jurado y Aguilar, 1984). Los mismos efectos se pueden ver en la mañana que sigue a la noche de ingestión. Los hipnóticos que inducen el sueño más rápidamente son los que producen decrementos mayores en la ejecución.

En cuanto a efectos sistémicos, las BZDs producen efectos cardiorrespiratorios incrementando la tasa cardíaca (Rao, Sherbanik, Prasad, Lee y Sproule, 1972).

Por otra parte, Azumi y Shirakawa (1982) y Johnson, Spinweber, Seidel y Dement (1983), reportan que la actividad de husos de sueño aumenta significativamente en sujetos que han ingerido BZDs en comparación con sujetos control. Dicho incremento no muestra efectos diferenciales entre BZDs de larga y de corta acción cuando se registra la actividad electroencefalográfica en la noche de la ingestión; sin embargo, si se registra la actividad la noche siguiente se aprecia el incremento sólo en quienes ingirieron BZDs de larga acción (Borbély, Mattmann, Loeffler, Fellmann, Gerne, Strauch y Lehmann, 1983). En cuanto al uso crónico de BZDs se sabe que retarda el regreso a los valores basales del EEG y no se ha comprobado con certeza si los cambios son reversibles después de muchos años de consumo. Dichos cambios no se relacionan con la calidad subjetiva del sueño. No se conoce aún cuál sea la significación clínica y/o conductual ni los mecanismos neurofisiológicos subyacentes de los husos de sueño; lo que sí se puede afirmar es que son indicadores sensibles de la presencia de BZDs en el SNC (Johnson y col., 1983).

Debido a que el presente trabajo se ha ocupado de averiguar los efectos del lorazepam y del alprazolam sobre los husos de sueño, hablaremos acerca de estos 2 hipnóticos:

El lorazepam tiene una vida media de 9-22 hrs y su absorción es intermedia. Dos mg de lorazepam por tres o cuatro noches disminuyen el sueño MOR y la vigilia y no se ve un incremento de MOR durante las noches de recuperación. Tampoco se ven cambios significativos en la etapa 4 durante o después de la droga. Globus, Phoebus, Humphries, Boyd, Gaffney y Gaffney (1972), llevaron a cabo un experimento en el cual se administraron 2 mg de lorazepam a un grupo de sujetos por siete noches consecutivas. El análisis de los datos mostró un decremento en el sueño MOR y en la vigilia, y no se vio ningún cambio en la etapa 4; durante las noches de recuperación no se vio un incremento en el sueño MOR.

Ya que el lorazepam es biotransformado por conjugación, - da como resultado productos sin actividad farmacológica y es, por lo tanto, una BZD de acción intermedia.

Por su parte, el alprazolam es más potente que el diazepam desde el punto de vista de dosificación. A dosis bajas produce sedación y a dosis altas produce sueño. Es una BZD de acción intermedia ya que su vida es de 12-15 hrs.

En cuanto al lugar de acción de las BZDs es necesario comenzar hablando del ácido γ -amino butírico (GABA), el cual se encuentra en todo el cerebro aunque su mayor concentración está en el cerebelo; posiblemente todas las neuronas inhibitorias cerebelosas transmiten con GABA.

El sitio probable donde las BZDs actúan como ansiolíticos es el sistema límbico. El mecanismo bioquímico no se ha determinado totalmente, pero existen evidencias de que su efecto tenga que ver con las modificaciones del GABA.

Según Tallman (1982) existen sitios de unión específicos para las BZDs en el cerebro, y se encuentran en receptores tipo GABAérgicos. Agonistas GABAérgicos como el muscimol inducen la unión de diazepam tritulado en las membranas del Sistema Nervioso. Esta unión inducida se debe a un incremento en la afinidad

del receptor de BZDs. Con bicuculina -antagonista GABAérgico- se revierten los efectos de unión de las BZDs.

Olsen (1982) y Richards, Möhler y Haefele, (1982) entre otros, han reportado la existencia de sitios de unión específicos para las BZDs y son receptores (porque tienen efectos farmacológicos) que se acoplan a los receptores de GABA, y junto con canales de Cl forman un complejo supramolecular. Se han logrado identificar receptores para las BZDs de 2 tipos.

a) Los de tipo central con mayor densidad en la corteza cerebral, las estructuras límbicas y el cerebelo, y con menor densidad en el tálamo y en la médula (Möhler y Okada, 1978). Estos a su vez, se subdividen en tipo I y II, cuyas diferencias residen en sus propiedades farmacológicas, siendo el primero más sensible a los derivados de la β -carbolina. En la corteza, el hipocampo y el cerebelo del cerebro humano al menos el 50% de los sitios de unión de BZDs son de tipo II (Biggio, Serra, Concas, Mele, Montaldo y Corda, 1984).

b) Los de tipo periférico, que se hallan principalmente en la glía. Estos se pueden considerar más como sitios de aceptación que como verdaderos receptores ya que no han encontrado funciones farmacológicas específicas para ellos. También los hay en el riñón y en células adrenales (Richards y col., 1982).

Los receptores de BZDs aparecen tarde en la escala filogenética ya que no aparecen en invertebrados ni en peces primitivos y se les ve por primera vez en peces más desarrollados osteológicamente y en todos los vertebrados (Nielsen, Braestrup y Squires, 1978).

Se ha visto que el GABA ejerce su acción inhibitoria en el cerebro incrementando la permeabilidad de la membrana de iones de Cl según experimentos hechos en la corteza cerebral de la ratita (Schwartz, Skolnick y Paul, 1984). La interacción de una sustancia en el sistema GABAérgico puede: a) activar directamente

el complejo receptor de GABA-ionóforo de Cl, b) prolongar el tiempo de vida del receptor de GABA y el ionóforo de Cl ya activados, o c) bloquear la transmisión inhibitoria del SNC y producir convulsiones. Los barbitúricos, las pirazolopiridinas, el etomidato y el alcohol, son ejemplos de sustancias que inhiben la unión de la picrotoxina e inducen la unión de BZDs y/o GABA produciendo efectos moduladores positivos en el receptor de GABA y el ionóforo de Cl. La picrotoxina y los convulsivantes evitan que el receptor de GABA y el ionóforo de Cl se activen. Polc, Bonetti, Scaffner y Haefely (1983) han propuesto un modelo hipotético de los receptores de BZDs en el cual sostiene que es probable que el efecto de las BZDs sobre el GABA sea el de incrementar el acoplamiento del receptor de BZDs al inducir un cambio en su conformación o en la distribución de las cargas, lo cual resulta en un incremento en la afinidad del receptor de GABA por GABA.

Los agonistas inversos inducen un cambio conformacional opuesto al de los agonistas, de tal modo que se disminuye la función de acoplamiento de los receptores de BZDs. Mientras que los agonistas de las BZDs incrementan la frecuencia de la apertura del canal de Cl (Study y Barker, 1982), los agonistas inversos pueden disminuir la frecuencia de dicha apertura.

El modelo hipotético de Polc se puede resumir de la siguiente manera:

1) La activación del receptor de GABA conduce a la apertura del canal de Cl; se propone que la BZD está involucrada como una unidad de acoplamiento. Schiller y Parb (1985), encontraron que las BZDs se unen con mayor afinidad a homogenados de membranas de cerebro y médula espinal de embrión de pollo potenciando así los incrementos inducidos por el GABA en la conductancia de Cl de la membrana.

2) Los agonistas de las BZDs, como las triazolopiridinas, inducen la función de acoplamiento.

3) Los agonistas inversos reducen la función de acoplamiento. El receptor de las BZDs también funciona como un modulador del estado de afinidad del receptor de GABA.

4) Los agonistas de las BZDs aumentan la afinidad por el receptor de GABA.

5) Los agonistas del GABA aumentan la unión de agonistas benzodiazepínicos. Esto se debe a que aumenta la afinidad del receptor de BZDs cuando hay ocupación del de GABA. Esta es una interacción alostérica e indica una fuerte relación entre el receptor de GABA y el de BZDs (Gallager y Tallman, 1983).

6) Los barbitúricos inducen el proceso de acoplamiento cerca de 0 en el canal de Cl. El canal de ion Cl acoplado al receptor de GABA en el cerebro de mamífero existe como un complejo proteico que tiene sitios moduladores para las BZDs y los barbitúricos (Fischer, Stauber, King y Olsen, 1984). Además, hay la evidencia de la existencia de un receptor-GABA-convulsivante/barbitúrico como un complejo proteico único.

7) Los barbitúricos en altas concentraciones directamente abren el canal.

8) También parecen aumentar la afinidad del receptor de GABA.

Como lo hemos mencionado anteriormente, las hipótesis más aceptadas hasta ahora acerca del origen y la fisiología de los husos de sueño, sostienen que un sistema tálamo-órbita-frontal es el que modula la actividad sincronizadora de la corteza y del tálamo. Según Andersen y Eccles (1962) y Rhodes (1969), los husos de sueño se originan por un incremento en el potencial postsináptico inhibitorio en las neuronas del tálamo. De este modo, los husos de sueño reflejarían un sistema inhibitorio no activado (en el caso en el que hubiera un mecanismo específico productor de husos de sueño que pudiera actuar) o inhibido (si estuviéramos refiriéndonos a la inhibición que GABA pudiera -

estar produciendo sobre algún sistema inhibitorio, de tal modo que se pudieran disparar los husos de sueño). Las BZDs conducen a que, finalmente, se produzca esta "inhibición de la inhibición", al potenciar los efectores del GABA debido a un aumento de la conductancia al Cl. La exposición constante de BZDs afecta el mecanismo natural de retroalimentación de la liberación de GABA, lo que resulta en una disminución de su producción o liberación (Scharf y Feil, 1983). Sin embargo, las BZDs requieren de una cierta cantidad de función GABAérgica para actuar; cuando el contenido de GABA se reduce más del 40%, disminuye dramáticamente la acción de las BZDs (Costa, Corda y Guidotti, 1983).

Al "inhibirse la inhibición" del mecanismo responsable de los husos de sueño, éstos se disparan porque hay un aumento en la transmisión de eventos sensoriales. El registro de dichos eventos podría estar relacionado con la profundidad del sueño; si así fuera, a mayor número de husos, el sueño sería menos profundo ya que aumentaría la labilidad para manifestar respuestas electroencefalográficas. Las BZDs ayudan a inducir y a mantener el sueño, pero éste no llega a ser muy profundo, debido a que hay un aumento en la ocurrencia de los husos de sueño.

III. MATERIAL Y METODO

Los sujetos fueron 6 voluntarios de sexo masculino entre 19 y 30 años de edad ($\bar{x}=23.5$; $s=4.4$), sin antecedentes de padecimientos crónicos o enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, trastornos del sueño o enfermedad mental. Asimismo, nos aseguramos de que no se encontraran bajo tratamiento farmacológico de ningún tipo y se les pidió moderación en el consumo de tabaco, café y té.

Los registros fueron realizados por el equipo del laboratorio de cronobiología y sueño del Departamento de Neurociencias

del Instituto Mexicano de Psiquiatría, en una cámara insonorizada y aislada eléctricamente. El tipo de estudio fue doble - ciego cruzado y al azar con excepción del registro control, razón por la cual éste último no se tomó en cuenta para el análisis estadístico. Sin embargo, dicho registro se empleó para descartar la posibilidad de alguna patología manifestada durante el sueño. Cada sustancia se administró 2 veces al día -- (10 A.M. y 10 P.M.), durante 7 días consecutivos y se dejaron transcurrir 5 días como periodo de lavado entre cada periodo de administración, para asegurarnos de que no quedarían residuos de una sustancia cuando se diera la siguiente, lo que hizo que cada tratamiento fuera considerado como una medida independiente. Los sujetos se habituaron por 3 días al ambiente experimental antes de iniciar los periodos de administración. En el séptimo día de cada administración de cualquiera de las sustancias se hizo el estudio de sueño, mismo que duró 8 hrs aproximadamente (empezando a las 11 P.M. y finalizando a las 7 A.M. del día siguiente o antes si había despertado espontáneo). La última noche de habituación fue el control.

Las sustancias fueron administradas por vía oral, según las dosis terapéuticas comúnmente empleadas en la clínica y fueron: lorazepam (LO) 1 mg, alprazolam (AL) 0.25 mg y placebo - (PLA).

La técnica que se utilizó para la colocación de los electrodos fue la del Sistema 10/20 Internacional y las derivaciones del EEG fueron: C4-A1, C4-O2 y O1-O2. Además se registraron el EMG, el EOG y el ECG. Para la clasificación de las fases de sueño se utilizó la técnica descrita por Rechtschaffen y Kales (1968).

La variable dependiente está representada por los husos de sueño (su densidad, su frecuencia intrínseca y la variabilidad de ambas características a lo largo de la noche) en las fases 2, 3 y 2+3 de sueño. La derivación que se usó para este

análisis fue la C4-A1, ya que en esa región se puede registrar la actividad del vértex, zona en la cual se observan los husos de sueño. El análisis se llevó a cabo visualmente por 3 experimentadores.

Para cuantificar el número de husos se contaron cada vez que se presentaban en la fase 2 y/o 3 de sueño.

La densidad de husos de sueño se obtuvo dividiendo el número total de husos de cada noche de registro entre la duración de las fases 2 y/o 3 de sueño de dicha noche, y se expresó en minutos.

La frecuencia intrínseca se obtuvo de la siguiente forma: se tomaron al azar 20 husos de cada fase 2 y/o 3 de cada ciclo NMOR-MOR para las 3 condiciones (PLA, LO, AL), tomando en cuenta la duración de cada uno expresada en segundos, así como el número de ondas que lo conformaban. En los ciclos que no aparecieron 20 husos como mínimo, la muestra la constituyeron todos los husos que se presentaron.

Para la división de los ciclos NMOR-MOR se procedió de la siguiente manera: el primero, representado por el tiempo que transcurrió desde el inicio del sueño hasta la aparición del primer episodio MOR; el segundo, por el tiempo entre el primer episodio MOR y el siguiente, y así sucesivamente; el último, por el tiempo entre el último episodio MOR y el despertar del sujeto. Únicamente se tomaron en cuenta los ciclos NMOR-MOR de 15 minutos o más.

Para el análisis de los datos empleamos una computadora Hewlett-Packard 3000 serie 3 y una VAX 730.

IV. RESULTADOS

En todos los análisis estadísticos que se llevaron a cabo, se consideraron como significativos todos aquellos resultados cuya $p < 0.05$. La n en todos los casos fue de 6 sujetos.

Se aplicó primeramente la prueba de Bartlett y se obtuvo lo siguiente:

	F	p
Fases 2+3	0.38	0.68
Fase 2	0.40	0.67
Fase 3	2.50	0.08

Debido a que sí hubo homogeneidad de varianzas se procedió a realizar un análisis de varianza:

1.- Densidad de husos de sueño entre tratamientos: se aplicó un ANOVA:

	F	p	G.L.+
Fases 2+3	1.84	0.19	2,15
Fase 2	1.73	0.21	2,14
Fase 3	1.45	0.27	3,15

+G.L. = grados de libertad
(Ver gráficas I, II y III).

2.- Densidad de husos de sueño entre fases 2 y 3: se aplicó t correlacionada:

	t	p	G.L.
PLA	4.28	0.01	5
LO	4.33	0.01	5
AL	2.50	0.54	5

Tanto con el PLA como con el LO se observó que existen diferencias significativas ($p < 0.05$) en la densidad de husos de sueño entre las fases 2 y 3 de sueño. Se observó una mayor densidad en las fases 2 que en las fases 3 con ambas sustancias. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas con el AL, aunque la \bar{X} de la fase 2 también fue mayor que la de la fase 3 (1.49 vs 0.90). (Ver gráfica IV).

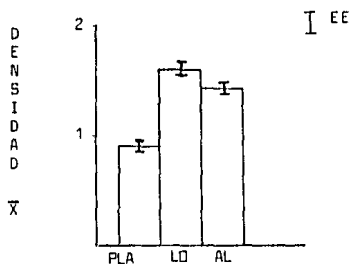
3.- Frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre -
tratamientos: se aplicó primeramente la prueba de Bartlett y se
obtuvo el siguiente resultado:

F	p
0.82	0.44

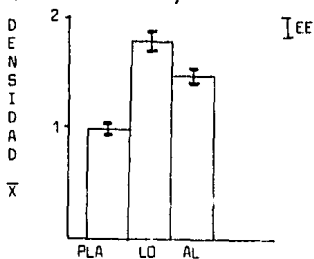
Debido a que sí hubo homogeneidad de varianzas se aplicó
un ANOVA:

	F	p	G.L.
Fases 2 + 3	0.01	0.98	2, 15

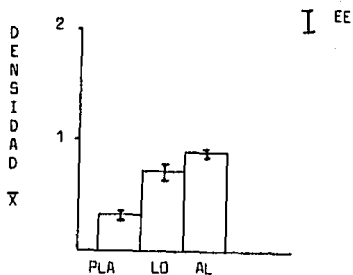
(Ver gráfica V).



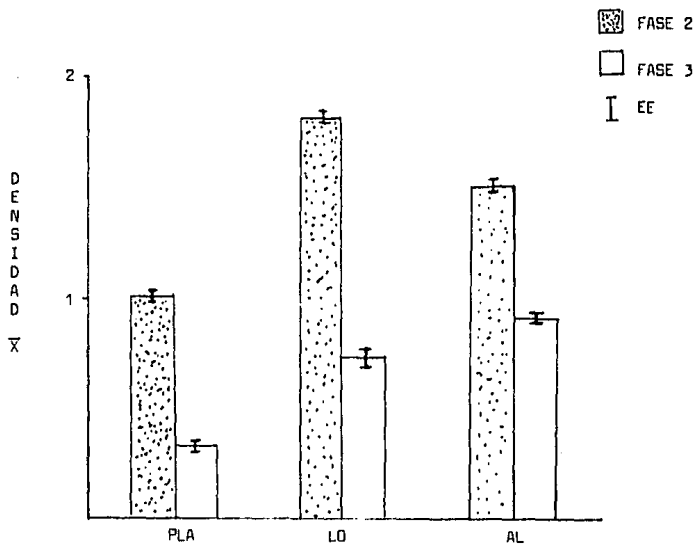
Gráfica I: Promedio de la densidad de husos de sueño -
entre tratamientos, en las fases 2+3.



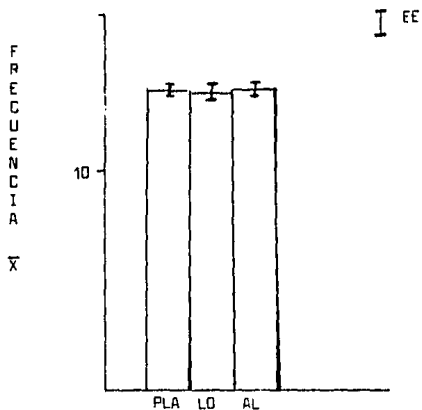
Gráfica II: Promedio de la densidad de husos de sueño
entre tratamientos, en la fase 2.



Gráfica III: Promedio de la densidad de husos de sueño entre tratamientos, en la fase 3.



Gráfica IV: Promedio de la densidad de husos de sueño entre las fases 2 y 3 en los tres tratamientos.



Gráfica V: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre tratamientos en las fases 2+3.

Todos los sujetos presentaron al menos 4 ciclos NMOR-MOR, por lo que se llevó a cabo el análisis estadístico con este número de ciclos, tanto para densidad por ciclo como para frecuencia intrínseca por ciclo.

4.- Densidad de husos de sueño entre ciclos dentro de cada tratamiento: Se aplicó un ANOVA con medidas repetidas en un factor y se obtuvieron los siguientes resultados:

	F	p	G.L.
PLA	3.14	0.06	3, 15
LO	2.30	0.12	3, 15
AL	0.33	0.80	3, 15

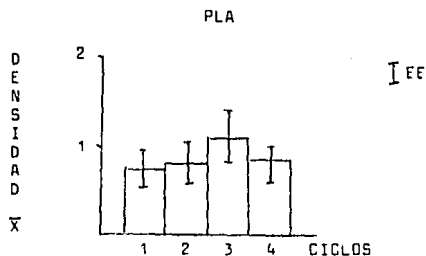
Ver gráficas VI, VII y VIII.

5.- Densidad de husos de sueño por ciclos entre tratamientos: Se compararon los 4 ciclos del PLA, contra los 4 del LO y los 4 del AL mediante un ANOVA con medidas repetidas en un factor:

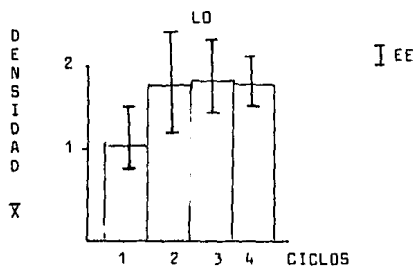
F	p	G.L.
2.40	0.12	2, 15

6.- Se llevó a cabo un ANOVA con medidas repetidas en un factor para ver si había diferencias en la densidad de husos de sueño por ciclo entre 2 sustancias diferentes cada vez hasta obtener las 3 posibles combinaciones, es decir:

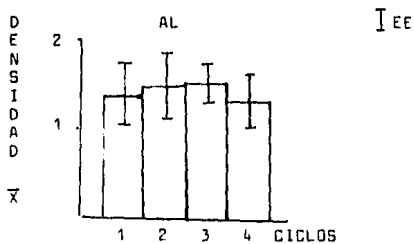
	F	p	G.L.
PLA (4 ciclos) vs LO (4 ciclos)	4.46	0.06	1, 10
LO (4 ciclos) vs AL (4 ciclos)	0.27	0.62	1, 10
PLA (4 ciclos) vs AL (4 ciclos)	3.08	0.11	1, 10



Gráfica VI: Promedio de la densidad de husos de sueño entre ciclos con el placebo.



Gráfica VII: Promedio de la densidad de husos de sueño entre ciclos con el lorazepam.



Gráfica VIII: Promedio de la densidad de husos de sueño entre ciclos con el alprazolam.

7.- Frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre ciclos dentro de cada tratamiento: Se aplicó un ANOVA con medidas repetidas en un factor y se obtuvieron los siguientes resultados:

	F	p	G.L.
PLA	0.88	0.52	3, 15
LD	1.03	0.41	3, 15
AL	2.45	0.10	3, 15

Ver gráficas IX, X y XI.

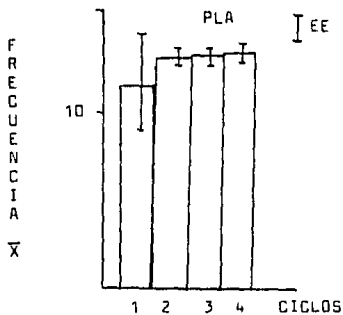
8.- Frecuencia intrínseca de los husos de sueño por ciclos entre tratamientos: Se compararon los 4 ciclos del PLA con los 4 del LD y los 4 del AL mediante un ANOVA con medidas repetidas en un factor:

F	p	G.L.
1.24	0.32	2, 15

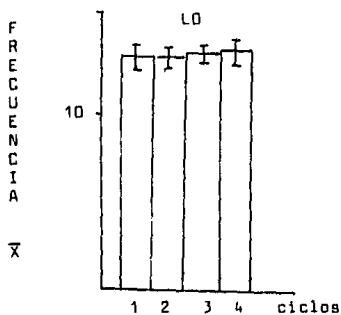
9.- Se llevó a cabo un ANOVA con medidas repetidas en un factor para ver si había diferencias en la frecuencia intrínseca de los husos de sueño por ciclo entre 2 sustancias diferentes cada vez, hasta obtener las 3 posibles combinaciones, es decir;

	F	p	G.L.
PLA (4 ciclos) vs LD (4 ciclos)	1.80	0.21	1, 10
LD (4 ciclos) vs AL (4 ciclos)	0.21	0.66	1, 10
PLA (4 ciclos) vs AL (4 ciclos)	1.11	0.32	1, 10

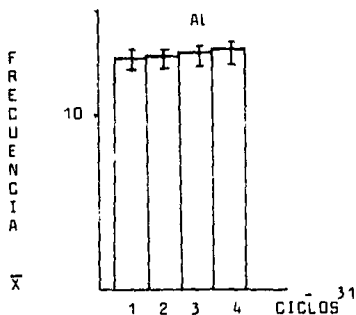
Nota: Para una mayor información acerca de las pruebas estadísticas aplicadas véase el Apéndice B.



GRAFICA IX: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre ciclos con el placebo.



GRAFICA X: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre ciclos con el lorazepam.



GRAFICA XI: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño entre ciclos con el alprazolam.

V. DISCUSION

Los resultados que obtuvimos en la presente investigación no mostraron un incremento en la densidad de los husos de sueño con las BZDs empleadas, a diferencia de lo que se ha reportado en investigaciones previas (Azumi y Shirakawa, 1982; Johnson y col., 1983). Sin embargo, es importante considerar que en éstas se emplearon BZDs indicadas en la práctica clínica específicamente como somníferos. Es curioso cómo se da por hecho el que todas las BZDs provocan un aumento en la densidad de los husos de sueño sin llevar a cabo una clasificación basada en sus indicaciones clínicas en vez de tomar en cuenta las propiedades farmacocinéticas de dichas sustancias, como la vida media, entre otras.

Gaillard y Blois (1981) reportaron que no hay diferencias significativas en la densidad de los husos de sueño entre las fases 2, 3 y 4. Sin embargo, nosotros encontramos una mayor densidad en la fase 2 en comparación con la fase 3 bajo las condiciones de PLA y LO. Una posible causa de que la diferencia de la densidad de los husos de sueño no fuera significativa con el AL es que, al parecer, esta BZD provoca mayores efectos en la fase 3 que en la fase 2, como se puede apreciar en las gráficas I-IV. No obstante, cabe notar, si observamos los valores obtenidos bajo la condición AL en las tablas II y III, que en la fase 2 hay una mayor densidad de husos de sueño que en la fase 3 para todos los sujetos a excepción del sujeto 3; por lo que se podría considerar para fines prácticos que los tratamientos administrados no tuvieron un efecto diferencial entre las fases 2 y 3 de sueño.

Con respecto a la variabilidad de la densidad de los husos de sueño a lo largo de la noche, es decir, al análisis por ciclos, no se encontraron diferencias significativas bajo ninguna condición. Sin embargo, con el PLA, se puede hablar de una tendencia a la diferencia entre ciclos, debido a que los resultados están muy cercanos al nivel establecido como criterio de significancia ($p < 0.06$). Lo mismo sucedió cuando se comparó el -

LD (4 ciclos) vs el PLA (4 ciclos), situación en la que hubo una tendencia a aumentar la densidad de los husos de sueño bajo la primera condición ($p < 0.06$). Es posible que, por lo anterior, se llegara a manifestar un "efecto placebo" si se aumentara el tamaño de la muestra.

La frecuencia intrínseca de los husos de sueño permaneció constante bajo las 3 condiciones experimentales, por lo que se puede decir que esta característica no fue sensible al efecto de las drogas empleadas. En cuanto a la variabilidad de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño a lo largo de la noche, es decir, al análisis por ciclos, no se encontraron diferencias significativas bajo ninguna condición, lo que indica que dicha característica no tiene mayor trascendencia para cuestiones clínicas y/o fisiológicas.

El hecho de que no se haya encontrado un incremento significativo en la densidad de los husos de sueño con el uso del LD y del AL, y que en la literatura sí se reporte tal incremento lo atribuimos a las siguientes causas:

a) BZDs empleadas: como se mencionó en un principio, - el LD y el AL no son drogas cuyo uso principal sea la inducción de sueño, ni son compuestos de acción prolongada, por lo que tal vez sería necesario alargar el periodo de administración de estas sustancias para ver si hay efectos diferentes a los observados.

b) Variabilidad entre los sujetos: al igual que - - Silverstein y Levy (1976) y Gaillard y Blois (1981) encontramos grandes diferencias individuales en cuanto a la morfología y número de husos de sueño, las cuales persistieron incluso con la administración de las BZDs. Sin embargo, las características intrínsecas de los husos de sueño en el mismo sujeto, fueron iguales a lo largo del estudio. En nuestra muestra hubo sujetos que presentaron una gran cantidad de husos de sueño en contraste con otros que presentaron muy pocos. (Ver tabla VII).

c) Muestra pequeña de sujetos: por cuestiones económicas, de espacio y tiempo, únicamente se hizo el estudio con 6 sujetos. Este factor, junto con el anterior, influyó probablemente para que la varianza intersujeto fuera muy grande y las posibles diferencias, causadas por el uso de las BZDs, no se manifestaran de manera significativa.

Sin embargo, quisiéramos hacer hincapié en el hecho de que, a pesar de no haber encontrado efectos significativos con el uso de las BZDs empleadas, es evidente que existe cambio en la densidad de los husos de sueño provocado por dichas sustancias, tal y como se puede observar en las gráficas I-IV y en las tablas I-III y VIII.

Mediante el presente estudio corroboramos algunos datos que ya se habían reportado, encontramos discrepancias con lo que se ha observado en algunas investigaciones previas y logramos - aportar nueva información con respecto al efecto de las BZDs sobre los husos de sueño en el humano. Consideramos que es de gran importancia el que se establezcan criterios de selección más específicos para la selección de la muestra, con el fin de reducir la variabilidad intersujeto ya que, aunque en la literatura se habla de tal variabilidad, no se ha reportado en qué medida ni cuáles son sus posibles consecuencias.

VI. RECOMENDACIONES.

1.- Con el objeto de reducir al máximo la varianza entre sujetos, proponemos que en estudios futuros se aumente el tamaño de la muestra y se haga una división de la misma en dos subgrupos: uno, constituido por aquellos sujetos que presenten pocos husos de sueño y el otro, por aquellos que presenten un gran número de éstos, es decir, llevando a cabo una selección de la muestra en base a un criterio más específico.

2.- Hacer estudios similares empleando todo tipo de BZDs, ya que durante años se ha hecho tradicional el trabajar -

con un grupo reducido de estas sustancias, excluyendo a muchas otras que podrían aportar información relevante.

3.- Sería interesante investigar los efectos de las - BZDs sobre la actividad eléctrica cerebral durante el sueño, en personas que han ingerido estos hipnóticos durante años. Además, se podría averiguar qué cambios ocurren en los husos de sueño - cuando se suspende la ingestión crónica de estas drogas.

4.- Es conveniente llevar a cabo más experimentos acerca de la actividad de los husos de sueño, para investigar a qué se deben las diferencias que existen entre ambos sexos, probando - además con diferentes drogas y dosis.

5.- Es necesario continuar con la investigación en animales para comprender a fondo lo que se refiere a los receptores de BZDs y su relación con el sistema GABAérgico, así como las - verdaderas implicaciones de los husos de sueño y del incremento en su densidad, debido a la administración de diferentes hipnóticos.

6.- Por último, quisiéramos remarcar la importancia de los husos de sueño como posibles indicadores para el diagnóstico de alteraciones asociadas al retraso mental o a la inmadurez - neurológica, ya que se ha reportado que los niños con un cociente de desarrollo deficiente tienen alteraciones en los husos de sueño o que, incluso, no los presentan (Parmelee y col., 1968; - Gibbs y Gibbs, 1972; Ellingson y Peters, 1980; Shibagaki y col., 1980, 1981, 1982 y Ellingson, 1982). Por ello, recomendamos que se recurra al registro de los husos de sueño como una herramienta más para diagnosticar algunos tipos de patología en la población infantil.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- Andersen, P. y Eccles, J. "Inhibitory phasing of neuronal discharge". Nature, Vol. 196, 1962. p. 645-647.
- Azumi, K y Shirakawa, S.H. "Characteristics of spindle activity and their use in evaluation of hypnotics". Sleep, Vol. 5, 1982. p. 95-105.
- Biggio, G., Serra, M., Concas, A., Mele, S., Montaldo, S., y Corda, M.G. Multiple benzodiazepine receptors are present in the human brain. Society for Neuroscience, 14th Annual Meeting. - Anaheim, Calif., 1984.
- Borbély, A., Mattmann, P., Loeper, M., Fellmann, I., Gerne, M., Strauch, I., y Lehmann, D. "Single dose of benzodiazepine hypnotic alters the sleep EEG in the subsequent drug-free night". - J. Pharmacol., Vol. 89, 1983. p. 157-161.
- Boyer, P.A. "Anticonvulsant properties of benzodiazepines". - Diseases Nervous System, Vol. 27, 1966. p. 35
- Bræstrup, C. y Squires, R. F. "Specific benzodiazepine receptor in rat brain characterized by high-affinity 3H-diazepam binding". Proc Natn Acad Sci, Vol. 74, 1977. p. 3805-3809
- , Nielsen, M., Honore, T., Jensen, L. H., y Petersen, E. N. "Benzodiazepine receptor ligands with positive and - negative efficacy". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 1451-1457.
- Church, M. W., Johnson, L.C. y Seales, D.M. "Evoked K-complexes and cardiovascular responses to spindle-synchronous and spindle-asynchronous stimulus clicks during NREM sleep". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 45, 1978. p. 443-453.
- Costa, E. y Guidotti, A. "Molecular mechanisms in the receptor - action of benzodiazepines. A Rev Pharmacol Toxicol, Vol. 19, - 1979. p. 531-545.
- , Corda, M.G. y Guidotti, A. "On a brain polypeptide - functioning as a putative effector for the recognition sites of benzodiazepines and beta-carboline derivatives". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 1481-1492.
- Crowell, D.H., Kapur, L.E., Boychuk, R.B., Light, M.J. y - Hodgman, J.F. "Daytime sleep stage organization in three-month old infants". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 53, 1982. p. 36-47.
- Curtis, D.R. Lodge, D., Johnston, G.A.R. y Brand S.J. "Central actions of benzodiazepines. Brain Res, Vol. 118, 1976. p. 344-347.

Del Zompo, M., Post, R.M. y Tallman, J.F. "Properties of two benzodiazepines binding sites in spinal cord". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 112-118.

Dempsey E.W. y Morison, R.S. "the production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation". - Amer J. Physiol, Vol. 35, 1942. p. 293-300.

Dreyfus-Brisac, C., Samson-Solfus, D., Blanc, C. y Monod, D. - "L'électroencephalogramme de l'enfant normal de moins de 3 ans; Aspect fonctionnel bioélectrique de la maturation nerveuse". Etude Neo-Natales, Vol. 58, 1958. p. 143-175.

Dumermuth, G., Walz, W., Scollo-Lavizzari, G. "Spectral analysis of EEG activity in different sleep stages in normal adults". Eur Neurol, Vol. 7, 1972. p. 265-296.

Ehlert F.J., Ragan, P., Chen, A., Roeske, W. y Yamamura, R.I. "Modulation of benzodiazepine receptor binding: Insight into - pharmacological efficacy". Eur J Pharmacol, Vol. 78, 1982. - p. 249-253.

Ellingson, R.J. y Peters, J.F. "Development of EEG and daytime - sleep patterns in normal full-term infants during the first 3 months of life: Longitudinal observations". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 49, 1980. p. 112-124.

-----, "Development of sleep spindle bursts during the - first year of life". Sleep, Vol. 5, 1982. p. 39-46.

Faeney, D.M. y Gullota, F.P. "Suppression of seizure discharges and sleep spindles by lesions of the rostral thalamus". Brain Res, Vol. 45, 1971. p. 254-259.

Fernández-Guardiola, A., Fischer-Williams, M. y Nauquet, R. - "Variations de la réponse pour recrutement au cours de différents stades de l'anoxie cérébrale". C R Soc Biol, Vol. 53, 1959. - p. 812-816.

-----, Jurado, J.L. y Aguilar-Jiménez, E. - - "Evaluation of the attention and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man; Effects of psychotropic drugs". Current Therapeutic Res, Vol. 35, 1984. p. 1000-1009.

Fischer, J.B., Stauber, G.B., King, R.C. y Olsen R.W. Purification of the GABA/benzodiazepine/barbiturate receptor complex from rat brain. Society for Neuroscience, 14th Annual Meeting. Anaheim, Calif., 1984.

Gaillard, J.M. y Blois, R. "Spindles density in sleep of normal subjects". Sleep. Vol. 4, 1981. p. 385-391.

Gallager, D.W. y Tallman, J.F. "Consequences of benzodiazepine receptor occupancy". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 1493-1498.

Gibbs, E.L. y Gibbs, F.A. "Extreme spindles; Correlation of - electroencephalographic sleep pattern with mental retardation". Science, Vol. 138, 1967. p. 1106-1107.

Globus, G.G., Phoebus, E., Humphries, J., Boyd, R., Gaffney, D. y Gaffney, S. "The effects of lorazepam on sleep". J. Clin Pharmacol. Vol. 12, 1972. p. 331-336.

Greenblat, D.J., Shader, R.I. y Abernethy, D.R. "Drug therapy: Current status of benzodiazepines (I y II)". The New England J Med, Vol. 309, 1983. p. 354-358 y 410-416.

Guidotti, A., Corda, M.G., Wise, B.C., Vaccarina, F. y Costa, E. "Gabaergic synapses: Supramolecular organization and biochemical regulation". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 1471-1479.

Hindmarch, I. "Benzodiazepines and sleep". En Burrows, Morman y Davies (eds.) Antianxiety Agents. Elsevier Science Publishers, 1984. p. 210-229.

Hobson, J.A. "The cellular basis of sleep cycle control". Advs. - Sleep Res, Vol. I, 1974. p. 217-250.

Jasper, H.H., Ricci, G. y Doane, B. "Microelectrode analysis of cortical cell discharge during avoidance conditioning in the monkey". En H.H. Jasper y G.D. Smirrou (eds.) The Moscow colloquium on electroencephalography of higher nervous activity. EEG Clin Neurophysiol, Vol. 13 Suppl B, 1960. p. 137-155.

Johnson, L.C., Spinweber, C.L. Seidel, W.F. y Dement, W.C. "Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting and a long acting benzodiazepine hypnotic". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 55, 1983. p. 662-667.

Kales, A., Sharf, B.M., Soldatos, R.C. y Bixler, D.E. "Clinical evaluation of hypnotic drugs: Contributions from sleep laboratory studies". J Clin Pharmacol, Vol. 19, 1979. p. 329-336.

Karmanova, I.G. y Lazarev, S.G. "Stages of sleep evolution (Facts and hypotheses)". Waking and sleeping, Vol. 3, 1979. p. 137-147.

Karobath, M. y Sperk, G. "Stimulation of benzodiazepine receptor binding by gamma-aminobutyric acid". Proc Nat Acad Sci, Vol. 76, 1979. p. 1004-1006.

- Kellaway, P., Gol, A. y Proler, A. "Electrical activity of the isolated cerebral hemisphere and isolated thalamus". Exp Neurol, Vol. 17. 1966. p. 281-304.
- Khomutetskaya, O.E., Shilling, N.V. y Kermanova, I.C. "Formation of the sleep-regulating mechanisms in vertebrates". Waking and Sleeping, Vol. 3, 1979. p. 149-158.
- Kostopulos, G. y Gloor, P. "A mechanism for spike-wave discharge in penicillin epilepsy and its relationship to spindle generation". En M.B. Sterman, M.N. Shouse y P. Passouant (eds.) Sleep and Epilepsy. Academic Press. New York, 1982.
- Kozhechkin, S.N. y Ostrovskaya, R.U. "Are benzodiazepines GABA - antagonists?". Nature, Vol. 269, 1977. p. 72-73.
- Lindsley, D.B., Schereiner, L.H., Knowles, W.B. y Magoun, H.W. "behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 2, 1950. p. 483-498.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N. y Hobart, G. "Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep". Science, Vol. 81, 1935. p. 597-598.
- , Harvey, E.N. y Hobart, G. "Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep". Science, Vol. 82, 1935. p. 198-200.
- Matsubayashi, K., Ishiyama, Y., Homma, I. y Ebe, M. "Some - - characteristics of sleep spindles derived from automatic analysis". Sleep, Vol. 4, 1981. p. 392-399.
- Mennini, T. y Garattini, S. "Benzodiazepine receptors: Correlation with pharmacological responses in living animals". Life Sci, Vol. 31, 1982. p. 2025-2036.
- Möhler, H., Okada, T., Heits, P.H. y Ulrich, J. "Biochemical - identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by 3H-diazepam binding". Life Sci, Vol. 22, 1978. p. 985-996.
- Monnier, M. "Comparative electrophysiology of sleep in some - vertebrates". Experientia, Vol. 15, 1980, p. 16-19.
- Montplaisir, J., Leduc, L., Laverdiere, U., Walsh, J. y Saint-Hilaire, J.M. "Sleep spindles in the human hippocampus: Normal or - epileptic activity?". Sleep, Vol. 4, 1981. p. 423-428.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. "Brain stem reticular formation and activation of the EEG". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 1, 1941. - p. 445-473.
- , Brookhart, J.M., Niemer, W.T. y Magoun, H.W. "of evoked electrocortical activity during spindle bursts". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 2, 1950. p. 29-31.

Moruzzi, G. "Synchronizing influences of brain stem and the -
inhibitory mechanisms underlying the production of sleep by -
sensory stimulation". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 13 Suppl B,
1960, p. 231-256.

Nielsen, M., Braestrup, C. y Squires, R.F. "Evidence for a late
evolutionary appearance of brain-specific benzodiazepine receptors:
An investigation of 18 vertebrate and 5 invertebrate species". -
Brain Res, Vol. 14, 1978, p. 342-346.

Olsen R.W. "Drug interactions at the GABA receptor-ionophore -
complex". A Rev Pharmacol Toxicol, Vol. 22, 1982, p. 245-277.

Parmelee, S.H., Schulte, F.J., Akiyama, Y., Wenner, W.H., Schultz,
M.A. y Stern, E. "Maturation of EEG activity during sleep in -
premature infants". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 24, 1968. -
p. 319-329.

Pappenheimer, J.R., Miller, T.B. y Goodrich, C.A. "Sleep-promoting
effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats". Proc
Natl Acad Sci U.S.A., Vol. 58, 1967, p. 513-517.

Polc, P., Bonetti, E.P., Scaffner, R. y Haefely W. "A three-state
model of the benzodiazepine tranquilizers, B-carbolines and -
phenobarbitone". Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmac, Vol. 284, 1983.
p. 319-374.

Principe, J.C. y Smith, J.R. "Sleep spindle characteristics as a
function of age". Sleep, Vol. 5, 1982, p. 73-84.

Rao, S., Sherbaniuk, R.W., Prasad, K., Lee, S.J.K. y Sproule, R.J.
"Cardiopulmonary effects of diazepam". Clin Pharmacol and Therap,
Vol. 14, 1972, p. 182-189.

Rechtschaffen, A. y Kales, A. A manual of standardized terminology,
technique and scoring system for sleep stages of human subjects.
Public Health Service Pub., 1968.

Rhodes, J.M. "Electrical activity of the brain as a reflection of
inhibitory phenomena". Neuropsychologia, Vol. 7, 1969, p. 209-216.

Richards, J.G., Möhler, H. y Haefely, W. "Benzodiazepine binding
sites: Receptors or acceptors?". Trends pharmac Sci, Vol. 3, 1982.
p. 233-235.

Scharf, M.B. y Fell, P. "Acute effects of drug administration and
withdrawal on the benzodiazepine receptor". Life Sci, Vol. 32, 1983.
p. 1771-1777.

Schiller, G.D. y Paré, D.H. "Reduced potentiation by GABA of -
benzodiazepine receptor binding in brain cell culture after chronic
benzodiazepine exposure". Society for Neuroscience, 14th Annual
Meeting, Anaheim, Calif. 1984.

Schoeneberger, G.A. y Monnier, M. "Characterization of a delta-electroencephalogram (-sleep) -inducing peptide. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 74, 1977. p. 1282-1286.

Schultz, M.A., Schulte, F.J., Akiyama, Y. y Parmelee Jr., A.H. "Development of electroencephalographic sleep phenomena in - hypothyroid infants." EEG Clin Neurophysiol, Vol. 23, 1968. - p. 351-358.

Schwartz, R.D., Skolnick, P. y Paul, S.M. "barbiturate and - picrotoxin sensitive chloride efflux in rat cerebral cortical - synaptoneuroosomes. Society for Neuroscience, 14th Annual Meeting. Anaheim, Calif., 1984.

Sepinawall, J. y Cook, L. "Mechanism of action of the benzodiazepines Behavioral aspect". Fed Proc, Vol. 39, 1980. p. 3024-3031.

Shibakagi, M., Kiyono, S. y Watanabe, K. "Nocturnal sleep in - severely mentally retarded children: Abnormal EEG patterns in - sleep cycle". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 39, 1980. p. 3024-3031.

-----, Kiyono, S., Watanabe, K. y Hakamada, S. - "Correlation studies on routine EEG examination and nocturnal sleep recordings in mentally retarded children". Clin Electroenceph. Vol. 12, 1981. p. 96-101.

-----, Kiyono, S. y Watanabe, K. "Spindle evolution in - normal and mentally retarded children: A review". Sleep, Vol. 1982. p. 47-57.

-----, Kiyono, S., Watanabe, K. y Hakamada, S. "Concurrent occurrence of rapid eye movement with spindle bursts during - nocturnal sleep recordings in mentally retarded children". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 53, 1982. p. 27-35.

Silverstein, L.D. y Levy, M.C. "The stability of the sigma sleep spindle". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 40, 1976. p. 666-670.

Sternbach, L.H., Randall, L.D. y Gustafson, S.R. (1-4 Benzodiazepines: Chlordiazepoxide and related compounds) En M. Gordon (Ed.) New York; Academic Press, 1964. p. 137-224. (Originalmente publicado en 1933).

Study, R.E. y Barker, J.L. "Cellular mechanisms of benzodiazepine action". JAMA, Vol. 247, 1982. p. 2147-2151.

Tallman, J. "Benzodiazepines: From receptor to function in sleep". Sleep, Vol. 5, 1982. p. 65-70.

Tanguay, P.E., Ornitz, E.M., Kaplan, A. y Bozzo, E.S. "Evolution of sleep spindles in childhood". EEG Clin Neurophysiol, Vol. 38, 1975. p. 175-181.

Ticku, M.A. "Benzodiazepine-GABA-receptor-ionophore complex". Neuropharmacol, Vol. 22, 1983. p. 1459-1470.

Velasco, M. y Lindsley, D.B. "Role of orbital cortex in regulation of thalamocortical electrical activity". Science, Vol. 149, 1965. p. 1375-1377.

-----, Skinner, J.F., Asaro, K.D. y Lindsley, D.B. "Thalamo-cortical systems regulating spindle bursts and recruitings responses. I. Effect of cortical ablations EEG Clin Neurophysiol, Vol. 25, 1968. p. 463-470.

Villablanca, J. y Salinas-Zeballos, M.E. "Sleep-wakefulness, EEG and behavioral studies of chronic cats without the thalamus: The athalamic cat". Arch Ital Biol, Vol. 110, 1972. p. 348-382.

Winer, B.J. Statistical Principles in experimental design. New - York: Mc Grw-Hill, 1971.

Yamadori, A. "Role of the spindles in the onset of sleep". Kobe J Med. Sci, Vol. 17, 1971. p. 97-111.

APENDICE A

En este apéndice se incluyen los datos con los cuales se llevaron a cabo los análisis estadísticos.

S U J E T O S	TRATAMIENTO		
		PLA	LD
1	1.28	1.43	1.40
2	0.20	0.50	0.89
3	1.04	2.77	1.13
4	0.18	0.99	0.96
5	1.16	1.68	1.42
6	1.35	2.10	2.62

TABLA I: Densidad de husos de sueño en las fases 2+3.

S U J E T O S	TRATAMIENTO		
	PLA	LO	AL
1	1.42	1.68	1.59
2	0.24	0.58	0.96
3	1.23	2.85	1.11
4	0.23	1.19	0.98
5	1.46	2.10	1.54
6	1.47	2.39	2.75

TABLA II: Densidad de husos de sueño en la fase 2.

S U J E T O S	TRATAMIENTO		
		PLA	LO
1	0.19	0.30	0.35
2	0.02	0.18	0.67
3	0.44	2.46	1.25
4	0.00	0.32	0.88
5	0.60	0.34	0.46
6	0.68	0.76	1.76

TABLA III: Densidad de husos de sueño en la fase 3.

TRATAMIENTO				
S U J E T O S		PLA	LD	AL
	1	13.21	12.93	13.28
	2	13.11	12.00	12.62
	3	13.20	14.29	14.19
	4	14.42	14.18	13.87
	5	13.03	12.96	13.00
	6	14.02	14.22	13.76

TABLA IV: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño en las fases 2+3.

TRATAMIENTO					
			PLA	LO	AL
S U J E T O S	1	CICLOS 1	1.44	0.51	1.54
		2	1.11	2.80	1.28
		3	1.38	1.59	1.53
		4	1.07	2.11	1.50
	2	1	0.32	0.61	0.78
		2	0.09	0.23	0.99
		3	0.30	0.73	1.13
		4	0.28	0.84	0.95
	3	1	0.88	2.92	1.53
		2	1.14	3.50	1.35
		3	1.39	3.05	1.10
		4	0.67	2.01	0.58
	4	1	0.00	0.56	0.51
		2	0.17	0.38	1.15
		3	0.21	1.30	1.34
		4	0.43	1.68	1.11
	5	1	0.73	0.72	1.45
		2	0.90	2.02	1.07
		3	1.58	1.73	1.68
		4	1.20	2.48	1.47
	6	1	1.10	1.34	2.79
		2	1.44	1.96	3.19
		3	1.80	3.13	2.47
		4	1.03	2.36	2.68

TABLA V: Densidad de los husos de sueño, por ciclos, en las fases 2+3.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TRATAMIENTO					
		CICLOS	PLA	LD	AL
S U J E T O S	1	1	13.68	12.69	13.01
		2	13.10	13.09	13.14
		3	13.21	13.25	13.06
		4	12.85	12.59	13.67
	2	1	13.05	13.28	12.38
		2	13.55	13.11	12.75
		3	12.69	13.41	12.65
		4	13.45	13.53	12.72
	3	1	13.20	14.40	14.33
		2	12.63	13.99	13.90
		3	12.90	13.97	14.17
		4	13.29	14.37	14.37
	4	1	00.00	13.63	13.45
		2	13.67	13.60	13.70
		3	14.31	13.86	13.64
		4	14.86	14.69	13.84
	5	1	13.38	12.83	13.20
		2	12.79	12.57	12.87
		3	12.83	12.94	12.74
		4	13.01	12.96	12.98
	6	1	13.70	13.97	13.58
		2	14.04	14.39	13.48
		3	14.04	14.05	14.00
		4	14.31	14.16	13.92

TABLA VI: Promedio de la frecuencia intrínseca de los husos de sueño, por ciclos, de las fases 2+3.

	TRATAMIENTO			
		PLA	LO	AL
S U J E T O S	1	360	445	423
	2	53	127	313
	3	341	1062	266
	4	45	308	297
	5	318	532	415
	6	302	675	767

TABLA VII: Número total de husos de sueño
en las fases 2+3.

APENDICE B

Explicaremos brevemente la utilidad de las pruebas que -
empleamos para el análisis de nuestros datos:

Prueba de Bartlett: cuando el experimentador no conoce -
los efectos de los tratamientos sobre las varianzas, las pruebas
para medir la homogeneidad de varianzas se utilizan como pruebas
preliminares para determinar el tipo de análisis que se realiza-
rá posteriormente (Winer, 1971).

Análisis de varianza (ANOVA): considera simultáneamente a
todos los datos de los diferentes grupos que se van a analizar, y
se contrasta una hipótesis nula que consiste en afirmar que no -
existe diferencia alguna entre las medias de dichos grupos. Toma
en cuenta la varianza total, y la varianza entre y dentro de los
grupos.

Se debe probar o rechazar la hipótesis nula y ello se lle-
va a cabo mediante el contraste de la F de Snedecor.

Análisis de varianza con medidas repetidas en un factor: -
lleva a cabo el mismo análisis que el ANOVA pero se utiliza cuando
cada sujeto está siendo observado bajo más de una condición y, por
lo tanto, existe una correlación entre sus mediciones. De este -
modo, cada sujeto es su propio control, porque nos permite obtener
varias medidas de sí mismo en diferentes momentos (Winer, 1971).

t correlacionada: compara pares de datos que guardan corre-
lación entre sí, es decir, dos mediciones de un sujeto bajo la mis-
ma condición, que se obtengan en momentos diferentes.