

2118



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS
PROFESIONALES ZARAGOZA



Administración Crónica de dos Benzodiacepinas: efectos sobre la Organización del Sueño Humano.

T E S I S

Que para obtener el Título de
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
p r e s e n t a

Gustavo Luna Villegas

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

RESUMEN

En esta tesis se describen algunos antecedentes respecto a la organización del sueño y a las propiedades de diversos derivados benzodiazepínicos (BZD). El objetivo del presente trabajo es caracterizar las modificaciones del perfil del sueño humano originadas por la administración prolongada y la subsecuente suspensión abrupta de dos BZD con diferentes características farmacocinéticas (diazepam y lorazepam) a sujetos sanos, con la intención de proporcionar evidencia sobre la participación directa del GABA como un factor importante que correlaciona a las variaciones en la organización del sueño con la acción de estos psicofarmacos. Se estudiaron 8 voluntarios sanos del sexo masculino entre 20 y 24 años de edad ($X = 22.6$; $DE = 1.5$), los cuales, después de 3 noches de habituación y una cuarta noche de control, fueron tratados con diazepam (DM, Valium, 5 mg. por toma), lorazepam (LM, Ativan, 1 mg. por toma) y placebo (P), administrados por vía oral 2 veces al día (10.00 y 22.00 h.), durante 7 días (tratamiento, T), bajo un diseño de bloques aleatorizados y doble ciego, mediando un periodo de lavado de 7 días (post-tratamiento, POST-T) entre cada administración. Se efectuaron polisomnogramas de toda la noche en una cámara sonooamortiguada durante el último día de cada tratamiento y las 3 noches siguientes. El análisis visual de los trazos EEG se realizó de acuerdo con los criterios estandarizados. El procesamiento estadístico posterior incluyó un análisis de varianza para bloques al azar, otro con un criterio de clasificación y pruebas de Scheffe (Statix, v.2.1), para detectar cambios significativos ($p < 0.05$) en diversas variables del sueño en función de la substancia y del día de observación. El tiempo total de sueño se decrementó durante el POST-T con LM, mientras que el tiempo total de vigilia se incrementó durante esta misma condición. La latencia de sueño disminuyó con ambas BZD, principalmente durante el T con DM, y se incrementó en el POST-T. La fase 1 disminuyó sin recuperar sus valores control, aun en el POST-T, afectando principalmente el DM a esta variable. La fase 4 se suprimió con el DM durante el T y el POST-T, y reapareció después por debajo de sus valores control. La fase 2 aumentó, en especial con DM, sin que se modificara su latencia. Las fases 3 y MOR aparecieron demoradamente, sobre todo con DM. Finalmente, la eficiencia del sueño se deterioró en el POST-T con LM. Por lo anterior, se considera que la dinámica intrínseca del sueño se afectó por la administración de las BZD, involucrando estructuras en las cuales participan sistemas de neurotransmisión tales como los colinérgico-aminérgicos, efectos que pueden estar mediados de manera importante por la potenciación gabaérgica directa asociada con el modo de acción de las drogas bajo estudio. Asimismo, se plantea la semejanza de los efectos obtenidos sobre el sueño de ondas lentas por las BZD con la decorticación funcional reversible producida por la depresión propagante de Leao y la posibilidad, a ser explorada, de que tal impresión se modifique a medida que se estudien estos efectos a distintos niveles subcorticales, así como también el abordaje cronobiológico de las alteraciones producidas por las BZD sobre la ritmicidad circadiana y ultradiana.

INDICE

RESUMEN

I. INTRODUCCION

1 -

II. ANTECEDENTES

1. EL SUEÑO

1.1 Fenomenología	4
1.2 Electrofisiología	9
1.3 Patrones cíclicos y periódicos	21
1.4 Evolución ontogenética	30
1.5 Regulación neural	44
1.6 Regulación bioquímica	61

2. LAS BENZODIACEPINAS

2.1 Antecedentes	70
2.2 Farmacocinética	
2.2.1 Absorción	72
2.2.2 Distribución	73
2.2.3 Metabolismo	74
2.2.4 Eliminación	75
2.2.5 Perfil farmacocinético del Diazepam y del Lorazepam	76
2.3 Farmacodinamia	80
2.3.1 Receptores y sitios de unión (aceptores) de las BZD	
2.3.1.1 Identificación y ubicación	81
2.3.2 Mecanismo de acción de las BZD	

2.3.2.1	El complejo supramolecular receptor de GABA-receptor de BZD-ionóforo de cloro	84
2.3.2.2	Acción de las BZD sobre las monoaminas del SNC	87
2.3.2.3	Acción de las BZD sobre la adenosina del SNC	88
2.3.2.4	Acción de las BZD sobre la acetilcolina del SNC	88
2.3.2.5	Efectos terapéuticos y colaterales de las BZD	89
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.	Efectos de las BZD sobre el sueño	90
IV.	HIPOTESIS	94
V.	OBJETIVOS	94
VI.	METODO	
1.	Sujetos	95
2.	Aparatos	96
3.	Diseño	96
4.	Procedimiento	98
5.	Análisis de los datos	101
VII.	RESULTADOS	103
VIII.	DISCUSION	136
IX.	BIBLIOGRAFIA	150

I. INTRODUCCION

Asumiendo una postura evolucionista antropocéntrica, es relativamente fácil suponer que el sueño, ese estado por el cual transcurre una parte considerable de nuestra existencia, es connatural a la especie humana desde su aparición. No obstante, aún en los albores del siglo XXI, se carece de una comprensión total y precisa de las cuestiones esenciales relacionadas con la naturaleza de tal fenómeno, lo cual constituye un importante desafío para el estudio de las neurociencias.

Esto no significa que el estado actual del conocimiento sea el mismo que propició el surgimiento de las nociones mitológicas al respecto; acaso, estas últimas lo consideraron como un misterio divino, mientras que las aproximaciones neurobiológicas más recientes propician su apreciación como uno de los grandes misterios del cerebro (Lazorthes, 1987). Tal situación condiciona al hombre como *la única forma de vida conocida que es capaz de estudiarse a sí misma, empresa que implica considerar al cerebro proponiéndose comprender al cerebro*, como lo diría Hubel (1979), y que constituye la más alta y elaborada frontera del conocimiento humano (Tapia, 1983).

Por ello, no resulta sorprendente que, como lo sugiere Crick (1979), sólo al reflexionar sobre lo intrincado que es el sistema cerebral entero y sobre las muchas operaciones diferentes que ha de llevar a cabo, incluyendo desde luego al sueño, caemos en la cuenta de que nos queda un largo camino por recorrer. De esta manera, ocurre algo similar a lo que Oppenheimer

opinara: "...conocemos una pequeña parte de un tema lo suficientemente bien como para profundizar en nosotros mismos el sentido del conocimiento y el sentido de la ignorancia..." (cfr. Lazorthes, 1987; p. 10).

En particular, los dos primeros apartados del presente trabajo permiten corroborar parcialmente esta situación. En primer lugar, en el capítulo dedicado al sueño se ubican de manera general algunos de sus aspectos fenomenológicos, así como las diversas estrategias que han guiado su estudio. Después, se describen sus características electrofisiológicas, cíclicas y periódicas, para continuar con una reseña de su evolución ontogénica en el humano. En la última parte de este capítulo, se retoman las evidencias neurofisiológicas que pretenden explicar los mecanismos que participan en la regulación del sueño tanto desde el punto de vista neural como bioquímico, tratándolos de manera separada sólo con fines expositivos.

El siguiente apartado pone en antecedentes sobre las benzodiazepinas (BZD), para citar sus propiedades farmacocinéticas generales (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y el correspondiente perfil de las sustancias en estudio (diazepam y lorazepam). En seguida, se describe su farmacodinamia, abarcando la identificación y ubicación de sus receptores y aceptores, su mecanismo de acción y sus efectos, tanto sobre diversos sistemas neurotransmisores (monoaminas, adenosina y acetilcolina), como los observados en la práctica clínica (terapéuticos y colaterales).

Posteriormente, se enlistan diferentes efectos provocados por estas sustancias sobre el sueño, para recapitular algunos de los puntos oscuros que dan pauta a la realización de este trabajo. De esta manera, el problema que se plantea en la sección siguiente posee al menos dos vertientes: en primera instancia, la necesidad de complementar la caracterización de los efectos de las BZD sobre el sueño cuando estas varían en sus propiedades farmacocinéticas y conocer por cuánto tiempo persisten después de suspender abruptamente su administración prolongada en el ser humano; y, de manera concurrente, indagar si la participación de la neurotransmisión gabaérgica es un punto de enlace de la triada BZD-GABA-Sueño, ante lo cual suponemos, seguidamente, que sea el caso.

El resto del trabajo se dedica a detallar la metodología empleada en esta investigación para abordar el problema y finaliza con el análisis y la discusión de los resultados de la misma en términos de su relación con nuestro marco de referencia.

II. ANTECEDENTES

1. EL SUEÑO

1.1 Fenomenología.

De los fenómenos de la naturaleza que más han impresionado al hombre desde tiempos tan antiguos que se pierden en la historia, el sueño ocupa un lugar especial, inspirando al lego tanto como al poeta y al científico para derivar distintas aproximaciones con la intención de dilucidar su naturaleza. Estas abarcan desde enunciados míticos acerca del origen del fenómeno, hasta proposiciones formales fundamentadas en el trabajo experimental riguroso.

Sabemos que entre los antiguos existieron diversas deidades alusivas al respecto: *Somnus*, el dios latino de los romanos; *Hypnos*, para los griegos, hijo de la Noche y hermano gemelo de *Thanatos*, la Muerte... Qué tan importante significado podría entrañar un fenómeno como el sueño a tal grado que se admitiera la alegoría a un "*Dios del Sueño*" desde tiempos tan remotos ?

Extendiendo las anotaciones de Jensen (1975) respecto a los mitos y cultos entre los pueblos primitivos, parece ser que el origen del sueño como un fenómeno extraño e incomprensible, a la vez que su ingreso en la realidad como algo "nuevo", tiene un alto significado y diversas implicaciones, a saber:

a) *La vivencia concreta y totalmente espontánea del hecho particular*; el sueño es experimentado no sólo como una vivencia personal sino como algo que podemos reconocer en otros seres, en nuestros congéneres y en la mayor parte de los

animales que nos rodean (Fernández-Guardiola, 1978);

b) *Su identificación como una manifestación que afecta las cuestiones fundamentales de nuestra existencia*; por ejemplo, para el antiguo pueblo de los *selknam*, de las islas de la Tierra del Fuego, situadas junto a la punta meridional de América del Sur, cuando los hombres envejecían no morían, sino que despertaban rejuvenecidos de un profundo sueño para volver a envejecer; en otro pueblo, el de los *ungarinyi*, pertenecientes a los Kimberleys centrales, australianos noroccidentales cuya característica principal es poseer una economía puramente apropiativa y se consideran por ello particularmente antiguos desde el punto de vista de la historia de la cultura, designan con el concepto *yayari* al sueño, a la vivencia del sueño, o al estado visionario del mismo, pero también al totem del sueño; es ante todo la fuerza que capacita al individuo para el estado del sueño y del éxtasis, tan importante en su vida espiritual y religiosa (Jensen, 1975); y

c) *La adaptación del hombre a un orden polar del universo, reconocido como divino*; característico de los órdenes sociales duales es concebir una constitución polar del mundo - expresada predominantemente por medio de diadas de oposición, como día-noche, masculino-femenino, cielo-tierra, vigilia-sueño, etc, cuya unión se designa como necesaria- al principio de todas las cosas. Resulta interesante que los gemelos míticos o parejas de héroes reflejan en su esencia la polaridad del mundo y por ello se entrelazan con tanta frecuencia con el Sol y la Luna, o con otros pares de elementos opuestos de la realidad.

La antigüedad de concepciones similares respecto al proceso vigilia-sueño podría sospecharse en las propias conclusiones del mismo Jensen (1975), ya que hacen referencia a que la cultura de los sistemas de dos clases es anterior a las altas culturas y tiene sus firmes raíces en culturas de pueblos primitivos puros.

Es difícil rastrear en el tiempo la evolución de las nociones que respecto al sueño han existido; lo cierto es, no obstante, que pueden identificarse líneas de investigación históricas y metodológicas sobre la fenomenología del sueño que, por un lado, reflejan la relación de varios campos de estudio para abordar el problema, aparejada con -o condicionada por- el avance tecnológico y, por otro, han arrojado luz sobre aspectos específicos que varían en nivel de complejidad y posibilitan una mejor comprensión de tan desafiante entidad. Así, siguiendo el esquema descrito por Moruzzi (1972), tales líneas de investigación pueden resumirse como sigue:

1. *La aproximación conductual clásica*, que se origina ante la imposibilidad de mayores estrategias de intervención; se recurre sólo a observaciones conductuales de las posturas y movimientos gruesos y al estudio descriptivo de algunos de los cambios que ocurren principalmente en la esfera autónoma, como son el diámetro pupilar, la presión sanguínea, la tasa cardíaca, la temperatura corporal, etc.;

2. *La combinación de la observación conductual con el registro electrofisiológico*; en este caso, el hallazgo

de la actividad eléctrica cerebral por parte de Hans Berger en 1929 constituye un apoyo suficientemente objetivo para complementar las descripciones anecdóticas; por otra parte, se extiende la noción de correlacionar el registro de tal actividad con la conducta;

3. *Los registros de unidades simples con microelectrodos*, que, agregados a los estudios conductuales y electroencefalográficos, permiten mayor refinamiento técnico y exploraciones anatomofisiológicas más detalladas;

4. *El registro de respuestas motoras ante diferentes clases de estimulación sensorial y ante la estimulación directa del SNC*; con esta aproximación, es posible enfocar el análisis de los cambios reflejos y posturales durante el sueño;

5. *El registro de las respuestas de unidades simples o de poblaciones neuronales a estímulos de prueba aplicados a fibras periféricas o a estructuras centrales*, estrategia con la cual se presta particular atención al problema de la transmisión sensorial durante el sueño y la vigilia; y

6. *El registro de las funciones viscerales*, que permite analizar las manifestaciones autónomas del sueño de manera más precisa con miras a la ampliación de los aspectos relacionados con sus mecanismos y significancia funcional.

7. A las anteriores aproximaciones podríamos añadir las recientes estrategias de polisomnografía por telemetría y de los análisis polisomnográficos computarizados, extensiones propias de las innovaciones tecnológicas contemporáneas.

Como consecuencia del trabajo que se ha venido desarrollando en una amplia área de investigación, se ha acumulado una considerable cantidad de literatura sobre el tema. A pesar de ello, nuestra comprensión acerca de la naturaleza del sueño permanece incompleta, puesto que la complejidad del fenómeno incrementa si se considera que al plantearse un problema tal se está intentando responder a los *qué, cómo y para qué (estructura-función-propósito)* de la organización cerebral durante el proceso del sueño y su relación con el estado de vigilia. De cualquier modo, la labor investigativa ha favorecido el avance en la comprensión de la organización y regulación del sueño, evidenciando tan variados patrones que propician considerar a tal evento como un sistema funcional *sui generis* (Fernández-Guardiola, 1978). Como ha señalado con anterioridad Koella (1980), el sueño impresiona por su fenomenología mixta, exhibiendo una actividad de moderada a alta, frecuentemente muy precisa, en algunos sistemas; y una actividad baja, con frecuencia completamente suprimida, en otros. Más aún, la distribución de este fenómeno no permanece constante sino que varía, bajo determinadas condiciones, de manera casi predecible con el paso del tiempo, dando lugar a las fases del sueño que se describen en la literatura (que más adelante se detallarán). Adicionalmente, se encuentran variaciones en la duración y en la estructura del sueño asociadas a cambios en las condiciones internas y externas del organismo, tales como la administración de diversas sustancias con acción sobre el SNC, desplazamientos de la hora de inicio de sueño, así como supresiones parciales, selectivas o totales del mismo, y el tipo

e intensidad de las actividades realizadas en el periodo de vigilia precedente.

Además, se conocen algunos de los procesos neurofisiológicos, neurobioquímicos y neurofarmacológicos que promueven activamente el sueño, una u otra de sus fases o signos simples de ellas. Otros procesos inhiben el sueño o, más aún, promueven la vigilia; el papel de estos últimos en la inducción del sueño puede considerarse "pasivo" o "permisivo", en tanto promueven el sueño a través de su inactividad. Estos procesos experimentalmente descubiertos pueden contribuir mediante su propia acción (o inacción) específica y coordinada a la organización del sueño, conformando un aparato regulador y organizador del mismo. Sin embargo, no existen evidencias concluyentes acerca de su estructura funcional o, inclusive, anatómica.

Parece resultar claro entonces que el sueño debe ser considerado como una función organizada activamente inducida y homeostáticamente controlada, sin obviar la referencia objetiva que esto impone a la manera de la *autorregulación* propuesta por Sechenov (1863) para la comprensión del comportamiento-, en vista de los complicados nexos que se establecen entre las condiciones del medio interno y las variantes circunstancias externas al organismo, como posteriormente podrá apreciarse.

1.2 *Electrofisiología.*

La variabilidad interna del sueño parece haber sido hipotetizada desde los filósofos antiguos. Así, Jouvet (1967)

refiere que una vieja leyenda hindú describe tres estados de la mente en el hombre: 1) *el vaiswanara*, 2) *el baifasa* y 3) *el prajna*, análogos a las descripciones actuales de la vigilia, el sueño con ensoñaciones y el sueño sin ensoñaciones, respectivamente. También alude a Lucrecio -a quien estima como inquisitivo y perspicaz observador de la naturaleza-, quien sugirió que la inquietud ocasional de los animales durante el sueño estaba asociada con el soñar. Otras observaciones provienen de Sigmund Freud, para quien "*...las características del sueño revelan más de un hecho insospechado...*", aludiendo a la parálisis motriz observada "*...al quedar el tono espinal relajado mientras otras inervaciones persisten...*", así como a su noción respecto a que "*...el estado de dormir comienza y es provocado por la oclusión de aquellos órganos sensoriales que pueden ser cerrados...*" (1895, p. 243). Juvet (1967) adicionalmente menciona a un investigador alemán, R. Klaue, quien encontró, en 1937, que el sueño progresaba en una secuencia característica evidenciada con la ayuda del EEG: un periodo de sueño ligero, durante el cual la corteza cerebral produce ondas lentas, seguido por un periodo de sueño profundo, en el que la actividad cortical se acelera.

Por otra parte, las indagaciones sistemáticas reconocidas como pioneras en el análisis del sueño de toda la noche en humanos son atribuidas a los estudios realizados por Loomis, Harvey y Hobart (1935a, b); por tanto, merecen ser comentados con cierto detenimiento.

Estos investigadores dilucidaron la existencia de potenciales cerebrales de origen cortical durante el sueño, distinguibles de otros eventos bioeléctricos ya conocidos (como los musculares) y de los artefactos de movimiento. Afirmaron además que, a su vez, los potenciales cerebrales mostraban variaciones en la amplitud y la frecuencia a lo largo de una condición aparentemente estable como el sueño, y que tales potenciales parecían ser independientes también de otros eventos fisiológicos como la tasa cardíaca y la respiración. Así, registrando sobre las áreas frontal (*frente-vertex*) y posterior (*vertex-occipital*) del cráneo de sus sujetos, distinguieron al menos cuatro tipos de ondas características en forma de: 1) *husos*, 2) *trenes*, 3) *dientes en sierra* y 4) *azarosas*. Supusieron que estas variaciones en el tipo de onda cerebral se relacionaban con procesos que tenían que ver tanto con el estado de vigilia y el de sueño como con fenómenos intrínsecos a éste. Como resultado, asignaron a cada fase diferenciada una literal, de la A a la E, para describir el espectro EEG desde la vigilia hasta el sueño profundo, respectivamente. Relacionaron esto con cambios en el nivel de conciencia, involucrando a la corteza en su totalidad y a regiones particulares de ésta. Intentaron, asimismo, comparar someramente sus resultados con los hallazgos en ratas anestesiadas donde, a pesar de llegar a la observación de la existencia -al igual que en los perros- de patrones muy diferentes a los observados en los humanos, se aprecia también una detención de las ondas electroencefalográficas bajo la anestesia profunda -lo cual infirieron

como niveles de conciencia distintos al de la vigilia-, que reaparecen cuando el animal comienza a recuperarse. Posteriormente, proporcionando información adicional respecto a los potenciales por ellos descritos, señalaron que estímulos sonoros presentados al sujeto dormido causaban cambios súbitos simultáneos en las áreas estudiadas que no correspondían con la naturaleza (sonora) del estímulo, hecho explicado por ellos mismos en términos del impacto de la estimulación sobre el nivel de conciencia más que sobre el área cortical respectiva a las propiedades del estímulo, puesto que las modificaciones fueron más notorias en la región frontal que en la posterior. Por otra parte, observaron la aparición de un tipo peculiar de ondas de gran amplitud durante el sueño profundo, independientes de potenciales extracerebrales, agregando que, así como en un mismo sujeto existen diferentes ritmos cerebrales durante el sueño, también entre sujetos distintos existen diferencias respecto a los potenciales registrados en condiciones similares, aunque la mayor parte muestran los ritmos individuales observados en un sólo sujeto, existiendo variaciones que dependen de factores tales como la edad, las áreas registradas y la profundidad del sueño, entre otros.

Tiempo después, la noción de que el sueño es más que un proceso uniforme se vio fortalecida con los estudios de Aserinsky y Kleitman (1953), quienes, estudiando los movimientos oculares rápidos, espasmódicos y binocularmente simétricos encontrados de manera casual en los humanos durante el sueño, afirmaron que, el hecho de que tales movimientos, los patrones

EEG y la actividad del Sistema Nervioso Autónomo estuvieran significativamente relacionados y no ocurrieran azarosamente, sugería que esos fenómenos fisiológicos periódicos, a los cuales se agrega el soñar, fueran probablemente manifestaciones de un nivel particular de actividad cortical el cual se encuentra normalmente durante el sueño.

Asimismo, Dement (1958) encontró patrones electrográficos similares en el sueño del gato, describiendo cambios EEG de ondas lentas y espigas a ritmos rápidos de bajo voltaje, ausencia de potenciales musculares tónicos, movimientos ocasionales de la cola y cantidades considerables de movimientos espasmódicos de las extremidades, bigotes y orejas, así como también de los globos oculares, mostrando estos episodios una marcada regularidad, sugiriendo un definido ciclo de sueño. Jouvett, Michel y Courjon (1959c) confirmaron estas observaciones, y llegaron a la apreciación de tal estado como un "sueño paradójico" (*sommeil paradoxal*), en la medida que semejaba la actividad EEG de la vigilia pero ocurriendo durante el sueño, derivándose adicionalmente una primera categorización dicotómica del sueño: un sueño sin movimientos oculares rápidos o sueño no MOR (*NMOR*), y el ya mencionado sueño paradójico (*SP*) o con movimientos oculares rápidos (*MOR*).

Por otra parte, desde el punto de vista técnico-metodológico, la serie de estudios realizados sobre el tema claramente indicaron la necesidad de registrar varios parámetros fisio-

lógicos a fin de monitorear los cambios que ocurren durante la transición de la vigilia al sueño y de la evolución de éste a lo largo del período en el que se presenta. Además, tal forma de registro tendría que beneficiarse de las ventajas obvias de homogeneizar los criterios de obtención y evaluación de los trazos así conseguidos.

Fue en 1960 cuando se planteó la conveniencia de adoptar un sistema que pudiera ser universalmente utilizado, conduciendo esto a la formación de un Comité constituido por experimentados investigadores, cuya considerable labor en el área fue unificada para la creación de un *"Manual Estandarizado de Terminología, Técnicas de Registro y Criterios de Valoración para el Estudio del Sueño en Humanos Adultos"*, editado finalmente por Rechtschaffen y Kales (1968), manual que continúa siendo empleado hoy en día en los laboratorios que realizan estudios de esta naturaleza.

Un registro poligráfico consiste en el monitoreo simultáneo de varios parámetros fisiológicos por medio de amplificadores e instrumentos de registro apropiados. Con la gran variedad de transductores actualmente disponibles, puede registrarse un amplio número de órganos o modificaciones fisiológicas del cuerpo; para la definición de las fases del sueño, sólo tres parámetros básicos son necesarios: los potenciales cerebrales, los musculares y los corneo-retinales, evidenciados a través del *electroencefalograma (EEG)*, el *electromiograma (EMG)* y el *electrooculograma (EOG)*, respectivamente, cuyas variaciones durante la noche definen las distintas

fases o estadios del sueño por ciertos grafoelementos particulares, constituyendo en conjunto un *polisomnograma*.

La característica primordial del EEG es la frecuencia, expresada en ciclos por segundo (cps) o Hertz (Hz). Cuatro bandas de frecuencia son referidas para clasificar los diferentes tipos de actividades: *delta (1-3 Hz)*, *teta (4-7 Hz)*, *alfa (8-12 Hz)* y *beta (superior a 12 Hz)*; la amplitud de esas ondas es generalmente mayor para las frecuencias lentas que para las altas. El EEG de un sujeto despierto con los ojos abiertos consiste predominantemente de ondas rápidas de baja amplitud dentro de la banda beta. Este tipo de actividad se dice que está desincronizada. Algunas ondas lentas de la banda teta pueden ser observadas en las áreas temporales. Si el sujeto despierto cierra los ojos y se relaja, el trazo se caracteriza por actividad de tipo alfa, mejor registrada en la parte posterior del cráneo. El nivel de actividad muscular es relativamente alto, sobre todo en los grupos musculares encargados del mantenimiento postural, con una variabilidad intersujetos amplia. Existen frecuentes parpadeos y movimientos oculares rápidos exclusivamente, sin movimientos oculares lentos. Se ha considerado que los movimientos oculares constituyen un sensible indicador del nivel de alerta; así, un ligero decremento del nivel de alerta se acompaña por la aparición de movimientos lentos de los ojos (Gaillard, 1980). En el hombre, como en la mayor parte de los animales, el repertorio conductual durante el periodo preparatorio para el sueño consiste en la búsqueda de un nicho ecológico seguro y en la preparación del cuerpo para la

postura natural del sueño, que, aún cuando difiere intra e interespecies, está relacionada con necesidades i) termorregulatorias, gobernadas por mecanismos hipotalámicos (Parmeggiani, 1977), ii) instintivas (Moruzzi, 1972) y de seguridad, puesto que sobre el plano eco-etológico el sueño significa "no peligro" (Jouvet, 1973), o ambas (Parmeggiani, 1980).

La *fase 1* se manifiesta por la fragmentación y atenuación de la actividad alfa y el enlentecimiento EEG, predominando la actividad teta. Ondas agudas del *vertex*, ocasionalmente de 200 microvoltios de amplitud, ocurren frecuentemente en las últimas porciones de esta fase. Usualmente, la fase 1 se presenta en la transición de la vigilia a las otras fases o después de movimientos corporales durante el sueño. Después de la vigilia, está frecuentemente caracterizada por la presencia de movimientos oculares lentos, los cuales, a diferencia de los movimientos rápidos -que han desaparecido-, no son siempre binocularmente sincrónicos, y algunas veces muestran un claro patrón repetitivo de ocurrencia pendular; su velocidad no ha sido sistemáticamente estudiada, pero algunas mediciones al inicio del sueño han mostrado velocidades de aproximadamente 30 grados por segundo (Dement, 1970). Los niveles EMG están usualmente por debajo de los observados durante la vigilia relajada. En esta fase sobrevienen característicos eventos ideo-subjetivos denominados como alucinaciones hipnagógicas, distintas del contenido onírico del soñar durante la noche y de las alucinaciones hipnopómpicas de la transición del sueño a la vigilia, descritas por Maury desde 1848 (Fer-

nández-Guardiola, 1978). La fase 1 es usualmente corta, abarcando de 1 a 7 minutos aproximadamente. La fase 2 está constituida por la presencia de husos de sueño, complejos K, o ambos; los husos, patognomónicos del sueño, son breves irrupciones de ondas rítmicas de 12-14 Hz de al menos 0.5 segundos de duración; fué dada la denominación de "huso" a este patrón debido a que las ondas al principio y al final son más pequeñas que en su parte central. En condiciones normales, esta actividad es única del EEG de sueño, y es el patrón EEG más estable en el mismo sujeto en distintas noches, aunque existen amplias diferencias individuales (Silverstein y Levy, 1976; Gaillard y Blois, 1981). Los complejos K están compuestos de una onda aguda negativa bien delineada de alta amplitud inmediatamente seguida por un componente lento positivo, observándose generalmente máximo tal patrón en las regiones del vertex; las ondas de 12-14 Hz pueden o no constituir una parte del complejo, cuya duración total puede exceder 0.5 segs. Se ha considerado a los complejos K como potenciales evocados por eventos fásicos internos y externos (Halasz, Pal y Rajna, 1985). La actividad EMG tónica está usualmente presente, aunque su ausencia o presencia no es relevante para la definición de este estadio, el cual ocupa la mayor parte del registro de sueño de toda la noche en el adulto humano normal, abarcando aproximadamente 45-50% del tiempo total del sueño. La fase 3 se caracteriza por un registro EEG en el cual al menos 20%, pero no más del 50% de una época (20 o 30 segundos), consiste de ondas lentas (delta) con amplitudes mayores de

75 microvoltios pico a pico. En la *fase 4*, la actividad delta ocupa mas del 50 % de una época y, conjuntamente, las dos fases son referidas con frecuencia como sueño de ondas lentas (*SOL*) o *sueno delta*. Los husos de sueño pueden o no estar presentes durante estas fases y, de nueva cuenta, las variaciones en la amplitud de la actividad EMG tónica no es relevante para su definición. De esta fases del sueño, la fase 3 es bastante estable entre grupos de diferentes edades y sensible a las condiciones patológicas, mientras la fase 4 es más sensible a la edad (Feinberg, Fein, Floyd y Aminoff, 1981; 1983); mientras que a los 20 años se encuentra mejor representada (Gaillard, 1979), hacia los 40 años alcanza su nivel más bajo (Gaillard, 1984). Por último, la *fase MOR* en el adulto está específicamente definido por tres alteraciones poligráficas: aparición de actividad EEG con frecuencia mixta de bajo voltaje; decremento drástico en la actividad EMG tónica, principalmente de los músculos antigravitatorios; y la presencia de movimientos oculares rápidos conjugados durante los episodios en los cuales los patrones EEG y la supresión EMG típicos del sueño MOR coinciden. Las variaciones en estos descriptores de la actividad EEG desde la vigilia relajada hasta el sueño MOR se muestran en la Fig. 1. La fase MOR ha adoptado la cualidad de una denotación abstracta, teniendo poco que ver con la motilidad ocular *per se*, refiriéndose más a una clase de sueño, cuyo hallazgo constituyó -como ya se ha mencionado- una dramática refutación a las nociones que asumían una quietud y pasividad del sueño, en tanto se manifiesta como una marcada activación EEG que se aproxima al patrón

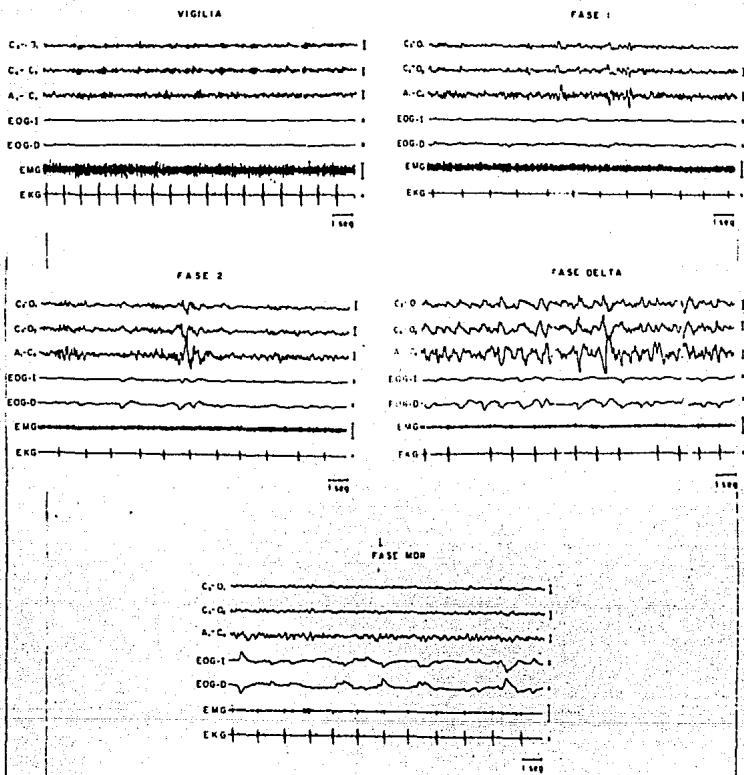


Figura 1. Variaciones poligráficas que ocurren durante el sueño del humano adulto. (EEG: canal 1, derivación bipolar del EEG del hemicráneo izq.; canal 2, hemicráneo der.; canal 3, derivación monopolar central. EOG: canal 4, ojo izq.; canal 5, ojo der. EMG: canal 6, menton. EKG (electrocardiograma): canal 7).

descrito para la fase 1, excepto que las ondas vertex no son prominentes en la fase MOR (Rechtschaffen y Kales, 1968). Durante la completa abolición del tono muscular sobrevienen pequeñas contracciones fásicas, así como movimientos corporales parciales. Los movimientos oculares ocurren como desviaciones binoculares sincrónicas que irrumpen en patrones repetitivos o salvas las cuales describen trayectorias rectilíneas, a diferencia de los movimientos lentos, que son curvos y nistagmiformes (Schneider, 1978a); en tal actividad oculomotora, predominan los movimientos con dirección horizontal temporo-nasal (Schneider, 1978b), aunque no se han puntualizado conclusiones respecto a su duración y velocidad. No obstante, Dement (1970) sugiere que la velocidad de los movimientos oculares más rápidos se aproximan estrechamente a los cambios de fijación (movimientos sacádicos) en el estado de vigilia, que tienen velocidades aproximadas de 200-400 grados por segundo; en cuanto a su duración, encontró valores promedio de 45 mseg. para las series de cambios de potencial transorbital del movimiento ocular rápido cuyas amplitudes correspondieron a 15 grados de arco. Se ha encontrado que estos movimientos, en contraste con la vigilia y con la fase 1, están mezclados con movimientos oculares lentos de magnitudes, arcos y velocidades ampliamente variantes, difíciles de identificar mediante el análisis visual (Dement, 1970; Gaillard, 1980). A través de sensibles análisis vectoroculográficos, Schneider (1978a) encontró que durante esta fase de sueño los movimientos oculares pueden estar ausentes; entonces, el globo ocular se posiciona en el área media del campo visual. Por otra

parte, un elemento característico de este tipo de sueño es su asociación con la experiencia subjetiva del soñar, señalada ya desde 1953 por Aserinsky y Kleitman.

1.3 Patrones cíclicos y periódicos.

Así como el sueño y la vigilia se consideran, desde el punto de vista cronobiológico, estados organizados dentro de un patrón circadiano (Aréchiga, 1983; Aschoff, 1982), cualquier periodo relativamente largo e imperturbado del sueño de los mamíferos se caracteriza por la alternancia regular entre el sueño NHOR y el sueño MOR bajo la forma de un arreglo ultradiano, secuenciación conocida como ciclo de sueño NHOR-MOR.

La oscilación entre el sueño y la vigilia ha sido entendida como una regulación endógena modulada por ciertos *sincronizadores o zeitgebers (indicadores del tiempo)*, señales medioambientales periódicas capaces de influir sobre un ritmo endógeno (p. ej. la presencia de luz u oscuridad, la temperatura, las estaciones del año, las actividades y hábitos sociales, etc.) (Aschoff, 1982). Por otra parte, el ciclo ultradiano se observa influenciado de dos maneras distintas: el sueño NHOR y sus diferentes fases (especialmente la 3 y la 4) dependen más de la cantidad de vigilia precedente que de un ritmo endógeno (Borbely, 1982; Endo y Sasaki, 1985), y están más relacionadas con la secreción de hormona del crecimiento (Takahashi, Kipnis y Daughaday, 1968; Takahashi, Ebihara, Nakamura y Takahashi, 1978) y la temperatura de la piel (Czeisler, Weitzman, Moore-Ede, Zimmerman y Knauer, 1980), mientras que el sueño MOR se precisa bajo un verdadero ciclo ultra-

diano endógeno, acoplado con otros osciladores circádicos como el de la temperatura corporal (Czeisler, Zimmerman, Ronda, Moore-Ede y Weitzman, 1980; Endo, Kobayashi, Yamamoto, Fukuda, Sasaki y Ohta, 1981; Schulz, Salzarulo, Fagioli y Masetani, 1983; Zully y Schulz, 1978), lo cual podría sugerir la existencia de mecanismos regulatorios separados para el sueño NHOR y el MOR.

Con relación a la temporalidad primeramente referida, la ritmicidad circadiana, algunos investigadores del área cibernética han propuesto diversos modelos matemáticos que pretenden dar cuenta de la complejas relaciones establecidas entre ciertas variables internas y modificaciones específicas del continuo ambiental externo.

Una primera aproximación biomatemática, desarrollada por Wever en 1962 (Kronauer, 1982), consideró la existencia de un solo oscilador endógeno cuya funcionalidad dependía de la entrada excitatoria al sistema, representada por la intensidad de iluminación, que, acorde con el modelo, tiene la propiedad de cambiar la relación de fase entre la excitación y la respuesta del sistema circadiano como una función de la fracción del fotoperiodo: el establecimiento de ésta en niveles fijos de luz y oscuridad sirve para alterar el valor promedio de iluminación, y esto es lo que cambia la fase. Así, pudo observarse en el estudio con animales que el periodo de *"desplazamiento espontáneo"* (*free-running; estado de un ritmo circadiano ocurriendo en su frecuencia "natural" bajo condiciones constantes,*

no orientado por un zeitgeber) depende de la iluminación promedio, y que la supresión de las oscilaciones endógenas ocurre en condiciones de extremada intensidad luminosa.

Posteriormente, manteniendo a sujetos humanos en aislamiento prolongado de claves temporales externas, se llegó al descubrimiento de que algunos ritmos fisiológicos modificaban su relación de fase de manera ostensible adoptando cada ritmo un periodo diferente, relación conocida como *desincronización interna* (Jacklet, 1982). Este fenómeno es preponderantemente evidenciado por los ritmos de la temperatura corporal y de sueño-vigilia, en los cuales se observa que, mientras el primero mantiene su circadianidad, el segundo muestra defasamientos hasta de 180 grados (Mills, 1964). Esto ha llevado a la consideración por parte de Kronauer, Czeisler, Pilato, Moore-Ede y Weitzman (1982), de que un sistema de dos marcapasos en vez de uno puede explicar la mayor parte de las conductas del sistema circadiano humano, y los ritmos de sueño-vigilia y de la temperatura corporal pueden ser utilizados como referencias indicadoras de tal sistema. Estos autores aprecian que debe considerarse no sólo la fase sino también la amplitud de los osciladores para explicar los ritmos circadianos, de acuerdo con lo cual asumen que los *osciladores cuasilineales del tipo van der Pol* resultan ser la representación matemática más adecuada, puesto que poseen precisamente descriptores tanto de fase como de amplitud, además de que su periodo es independiente de la amplitud de la oscilación. Mediante este modelo determinaron que los *zeitgebers* periódicos afectan sólo al oscilador de sue-

ño-vigilia, y que durante el aislamiento temporal es sólo el lento incremento del periodo intrínseco de este oscilador lo que explica la desincronía interna. Según este modelo de dos osciladores, existen acoplamientos mutuos asimétricos, ya que el efecto del oscilador de la temperatura sobre el de sueño-vigilia llega a ser cuatro veces mayor que el efecto de éste sobre aquél. Esto hace que el oscilador reflejado por el ritmo de la temperatura sea capaz de "sujetar" al oscilador que controla el ritmo de sueño-vigilia en forma tal que sus fases en promedio se mueven juntas, aunque es incapaz de obligar una relación de fase precisa.

Más aún, Kawato, Fujita, Suzuki y Winfree (1982) reportan que el inicio de la vigilia está más influenciado por el ritmo de la temperatura de lo que está el inicio del sueño, ampliando así el modelo a tres osciladores: uno para generar el ritmo de la temperatura corporal, otro para el inicio de la vigilia y otro para el inicio del sueño.

En cuanto a las bases neurales de la ritmicidad circadiana, diversas evidencias apoyan la existencia de marcapasos diferenciados para el ritmo de sueño-vigilia y para el de la temperatura corporal: los núcleos supraquiasmáticos para el primero y el hipotálamo ventromedial o lateral para el segundo (Moore-Ede, Sulzman y Fuller, 1982a). Por otra parte, los lazos (mediadores) del acoplamiento observado entre los marcapasos son presumiblemente neurales, hormonales, o ambos (Moore-Ede y col., 1982b).

Conforme se avanza en la investigación del "reloj biológico", han venido extendiéndose las argumentaciones en favor de que el sistema circadiano humano consiste de múltiples osciladores endógenos, autosostenidos, mutuamente acoplados, que pueden cambiar sus relaciones de fase y pueden ser orientados por los *zeitgebers* del medio ambiente para asegurar un orden temporal dentro del organismo (Kawato y cols., 1982).

Con la sola excepción de los casos patológicos de narcolepsia, el sueño siempre comienza con el periodo NMOR, alternándose de manera ineludible con la fase MOR; una noche de sueño promedio en el adulto humano usualmente contiene de 4 a 6 de tales ciclos (Corsi, 1983; Dement, 1970; Mendelson, Gillin y Wyatt, 1977).

Respecto a la forma en que es controlada tal ciclicidad ultradiana, el modelo de reanudación planteado por Cox en 1962 (Schulz, Dirlich, Balteskonis y Zulle, 1980), propone que el primer ciclo es disparado por el inicio del sueño, constituyendo la longitud de los ciclos subsecuentes una variable aleatoria y, si el sueño es interrumpido por la vigilia, el proceso comienza de nuevo (*renewal process*). Sin embargo, Schulz y cols. (1980) han encontrado, acorde con las nociones de los *zeitgebers*, que el inicio de los ciclos ocurre principalmente en vecindad temporal con ciertas claves externas, y consideran a la ciclicidad interna como un proceso periódicamente disparado (*periodically driven process*), en vista de que la longitud de los ciclos muestra correlaciones seriales negativas, de modo que la longitud de uno depende de la duración de los

precedentes.

Este fenómeno también ha sido encontrado por Wever (1984), lo que ha llevado a considerar la disposición de una "memoria del tiempo" (*zeitgedachtnis*) que da cuenta de tal proceso. Con anterioridad, Kleitman (1977) arribó a la observación de que existe una oscilación ultradiana cercana a 90-100 mins. en ciertas funciones neurofisiológicas sobrepuesta al ritmo de vigilia-sueño, la cual, aunque no determina a éste, sí lo influye. Esto ha suscitado la discusión acerca de si la ciclicidad ultradiana es un proceso independiente o dependiente del sueño como estado, ante lo cual existen - además de las anteriores- diversas suposiciones, algunas de las cuales consideran, tomando como referencia al sueño MOR, que tal ocurrencia en forma cíclica es una función de la hora del día, una manifestación de un ciclo básico de reposo-actividad, un ritmo circadiano o un proceso gobernado por un oscilador dependiente del estado de sueño (Johnson, 1980). Por su parte, Schulz y cols. (1980) sugieren que el inicio del sueño puede controlar sólo la primera ocurrencia del sueño MOR, mientras que para los demás ciclos proponen, al igual que Brezinova (1975) y Johnson (1980), que este ritmo está comandado por más de un sistema oscilatorio de disparo, como en el caso del patrón circadiano.

Una aproximación consistente al problema se deriva de las aportaciones de Hobson y McCarley (Hobson y McCarley, 1975; McCarley y Hobson, 1975), quienes proponen, mediante el modelo de

la interacción recíproca, que la vigilia y el sueño MOR son extremos opuestos de un estado continuo, con el sueño NMOR como intermedio de ellos. Así, el estado cerebral durante el sueño depende del balance entre la actividad neuronal aminérgica y la colinérgica de la formación reticular pontina: la primera, focalizada en el *locus coeruleus*, la cual predomina durante la vigilia, decae durante el sueño NMOR y alcanza su nivel más bajo durante el sueño MOR; y la segunda, ubicada en el campo tegmental gigantocelular, la cual, contrastantemente, se encuentra restringida durante la vigilia, se eleva durante el sueño NMOR y alcanza un pico durante el sueño MOR, mientras continúa el decremento en la actividad aminérgica. Este modelo fisiológico encuentra una representación matemática que simula el comportamiento periódico de las neuronas recíprocamente interactuantes por medio de las ecuaciones *Volterra-Lotka* (Hobson, 1983). A través de la aplicación de tales expresiones, el modelo postula que existen oscilaciones en inversión de fase en los niveles de actividad de dos poblaciones neuronales del tallo cerebral: una excitatoria y otra inhibitoria; el nivel de actividad de la primera se incrementa conforme el de la segunda declina y viceversa.

Sin embargo, al contrastar una serie de trabajos sobre lesiones electroiónicas y químicas de las diversas estructuras del tallo cerebral asumidas por el anterior modelo como responsables de la liberación de los fenómenos tónicos y fásicos del sueño paradójico, Sastre, Sakai y Jouvet (1979) concluyen que el área gigantocelular del tegmento pontino no

juega algún papel preponderante en la génesis de esta clase de sueño, ya que la destrucción selectiva de los cuerpos celulares de esta estructura por la inyección de ácido kainico -que deja intactas las vías de paso ascendentes y descendentes que interconectan al puente y a la formación reticular bulbar ventral- no altera la fenomenología de tal fase.

Esta serie de evidencias ha llevado a Hobson, Lydic y Bagh-doyan (1986) a revisar el modelo referido, puntualizando que en algunas áreas del tallo cerebral los grupos celulares involucrados en el control del ciclo del sueño no están anatómicamente segregados y pueden estar neuroquímicamente mezclados (interpenetrados). El grado de tal interpenetración influenciaría la fuerza de conectividad dentro de una red neuronal anatómicamente distribuida, lo cual, en conjunción, determinaría un gradiente de cambios en la excitabilidad de las membranas celulares dependiente del sueño. De esta manera, tales autores consideran que la hipótesis de que el sueño es generado por un sólo oscilador neural altamente localizado ha sido reemplazada gradualmente por el concepto de que el ciclo de sueño es generado por la interacción de múltiples series de poblaciones neuronales anatómicamente distribuidas.

Adicionalmente, esto permite evidenciar la similitud de circunstancias en torno a la comprensión de los sistemas oscilatorios tanto ultradianos como circadianos en el humano. Más aún, la noción acerca de la existencia de osciladores múltiples acoplados intracíclicos se extiende también para abarcar el entendimiento de las influencias intercíclicas, esto es,

las relaciones entre las oscilaciones circádicas y las ultradianas. De esta manera, se ha planteado que el ciclo ultradiano solamente oscila a su máxima amplitud cuando el oscilador circadiano se encuentra en su nadir (durante la escotofase) (Hobson, 1983).

Otro aspecto de la temporalidad del sueño se refiere a su ocurrencia a lo largo del día de 24 hrs. Coons y Guilleminault (1984) describen que, conforme el humano se desarrolla, el sueño se condensa en pocos periodos de larga duración, con una alta probabilidad de estados de vigilia durante el día y de sueño durante la noche, hasta llegar a localizarse con mayor predictibilidad en la porción nocturna consolidándose un sólo periodo de sueño, mientras que el ciclo vigilia-sueño en diversas especies animales, como el gato y la rata, es polifásico (Corsi, 1983). Tal consolidación del sueño humano aparece antes de que exista una diferenciación clara del sueño NHOR en fases. Por otra parte, en un intento por integrar la dualidad *natura-nurtura*, se ha planteado la hipótesis de que los estados de alerta del SNC -vigilia, sueño NMOR y sueño MOR- se desarrollan independientemente en el periodo perinatal, llegan a estar incrementadamente organizados en la infancia temprana y, sólo hasta que tal organización ha sido establecida, es cuando la influencia de los estímulos medioambientales pueden conducir a una distribución del estado en función del ciclo día-noche (Coons y Guilleminault, 1984).

La mayor parte de las descripciones hasta aquí referidas

aluden al humano adulto normal; como puede desprenderse, existen diversos factores tanto orgánicos como medioambientales capaces de influir mediante su interacción el proceso de vigilia-sueño, tanto en su patrón circadiano como ultradiano. Por ende, y en vista de que tales relaciones no se mantienen inmutables a lo largo de la historia conductual de los organismos, es posible hablar de variaciones asociadas con el desarrollo individual: hablar, de hecho, de la ontogenia del sueño.

1.4 Evolución ontogenética.

El proceso de sueño-vigilia en el humano es un sistema dinámico que cambia continuamente a lo largo del ciclo de la vida, evidenciando su mayor velocidad de variación al inicio y al final de éste, sugiriendo al principio tendencias evolutivas, madurativas y, posteriormente, involutivas.

Durante el periodo de la infancia, las rápidas modificaciones que acompañan al desarrollo se reflejan en la cambiante organización de los parámetros que usualmente se utilizan para definir los estados de sueño y vigilia, lo que contrasta con la situación relativamente estable en el adulto. Esto ha ameritado la creación de un manual con el objetivo de proporcionar continuidad entre los estudios con infantes y con adultos, el cual considera esencialmente la existencia de sólo tres estados de sueño en el infante: el sueño activo con movimientos oculares rápidos (*SAMOR*), el sueño quieto (*SQ*) y el sueño indeterminado (*SI*) (Anders, Emde y Parmelee, 1971), y su definición se basa en diversos parámetros conductuales y poligráficos. De esta manera, el *SAMOR* se define

como un estado de considerable actividad conductual en cuyo transcurso se observan movimientos oculares rápidos con los párpados cerrados, patrones EEG irregulares de bajo voltaje ocasionalmente mezclados con componentes polirítmicos de alto voltaje y una actividad EMG suprimida cuando el infante no está en movimiento. Durante el SQ no existen movimientos corporales, excepto ocasionales sobresaltos espontáneos, ni movimientos oculares rápidos, mientras que la actividad EMG está relativamente incrementada; el patrón EEG consiste de ondas lentas de alto voltaje, con ondas rápidas de bajo voltaje que irrumpen de manera aleatoria sobrepuestas a la actividad lenta de fondo, en la cual se insertan ondas agudas de 2-4 Hz; tal configuración EEG se conoce con la denominación de "trace alternant". Las épocas durante el registro que no reúnen completamente alguno de los criterios anteriores son consideradas como representaciones del SI, el cual ocurre con mayor frecuencia al inicio del sueño y durante la transición del SAHOR al SQ.

La forma en que el sueño humano evidencia estos patrones hasta adquirir la configuración madura y estable, modificándose de nueva cuenta hacia la senectud, ha sido abordada en distintos momentos del desarrollo, abarcando desde registros de fetos humanos hasta sujetos de 100 años de edad.

En nuestro país, una buena parte del conocimiento que poseemos al respecto proviene de los trabajos de Alcaraz (1979), quien, estudiando la génesis de la actividad eléctrica corti-

cal, encontró que al séptimo mes de gestación el trazo EEG se caracteriza por el tipo de actividad descrito como "*trace alternant*". Asimismo, observó que los movimientos del feto en el útero producen una desincronización EEG de la madre, sobre todo en la zona rolándica, donde se observa una latencia inferior y una desincronización de más larga duración que la observada en las zonas occipitales, mientras que los movimientos de la madre provocan un incremento en el número de ondas lentas en el feto; este tipo de ondas se incrementan a medida que progresa el periodo gestacional. Los periodos más largos de este tipo de actividad se encuentran por primera vez en las regiones occipitales; así, es en éstas en las que primero se manifiesta una sincronización sostenida.

En el neonato, aparecen brotes típicos del "*trace alternant*" con una mayor proporción que a los siete meses de edad gestacional, y se van haciendo menos frecuentes conforme la edad aumenta. No aparecen husos de sueño ni complejos K (Alcaraz, 1979), ni tampoco está diferenciado el sueño NHOR en fases (Kales, Kales, Jacobson, Co y Green, 1968), una razón más para la consideración de su sueño como indiferenciado. Durante el sueño quieto con ondas lentas, existen constantes respuestas de sobresalto a los estímulos exteroceptivos y, tras la reactividad, se observa generalmente un mayor número de tales ondas (Alcaraz, 1979). En cuanto al sueño activo, análogo con la fase MOR, es una característica notable y desproporcionadamente prominente de la vida neonatal no sólo del humano, sino de la mayor parte de los mamíferos (Dement, 1970).

Al nacimiento, este tipo de sueño está caracterizado por largos periodos de actividad EEG desincronizada, acompañada de movimientos oculares, gesticulaciones, actividad motora en las regiones distales y pérdidas de tono en los músculos antigravitatorios (Alcaraz, 1979). El bebé tiene más de un periodo de sueño-vigilia al día (Johns, 1975), y duerme entre 16-18 hrs. diarias (Fry, 1987), aunque se han reportado duraciones totales de más de 20 hrs. diarias, tiempo del cual de 40 a 50 % es ocupado por sueño activo (Anders, Carskadon y Dement, 1980; Kales y Kales, 1975).

A la primera semana de edad postnatal, la secuenciación temporal del sueño activo y sueño quieto es altamente variable aunque, en promedio, se ha encontrado que la frecuencia es de 0.87 ciclos/hora (Harper, Leake, Miyahara, Mason, Hoppenbrouwers, Serman y Hodgman, 1981).

A la tercera semana, se observa que de 10 inicios de sueño, 64% son con sueño activo directamente; se aprecian periodos de sueño con un máximo de 211.7 mins. en promedio, y el periodo más largo de vigilia alcanza 128 mins. (Coons y Guilleminault, 1984).

Durante el primer mes, pueden observarse formas mínimamente desarrolladas de los husos de sueño, de 12 Hz, actividad sobrepuesta a ondas de la banda teta en las zonas rolandicas; el voltaje de los husos va aumentando cada vez más y la morfología que les caracteriza se establece poco a poco (Alcaraz, 1979; Anders y cols., 1980). Por este tiempo, la proporción del

sueño quieto se incrementa, decae e incrementa de nuevo posteriormente (Durrigi, Tezack-Bencic, Vuletic y Gorecan, 1978; Harper y cols., 1981).

El periodo más largo de vigilia comienza a incrementarse hacia el mes y medio, y se empieza a establecer la distribución del periodo más largo de sueño con el ciclo luz-obscuridad (Coons y Guilleminault, 1984).

En el transcurso del segundo mes, se evidencia un rápido desarrollo del huso de sueño en calidad madurativa y aparecen los complejos K (Anders y cols., 1980).

El sueño activo muestra al tercer mes correlaciones entre los índices electrofisiológicos que semejan de manera más clara la fase MOR (Alcaraz, 1979), a la vez que decrementa su proporción (Harper y cols., 1981). Aparece la fase 2 (Coons y Guilleminault, 1984), aunque dura muy poco (Crowell, Kapuniai, Boychuk, Light y Hodgman, 1982); ya existen cambios de fase en el sueño NMOR y puede constituir una amplia proporción del periodo de la siesta diurna (Crowell y cols., 1982). Los estados NMOR-MOR se organizan en una secuencia más estable (Harper y cols., 1981), y siguen en general la secuencia adulta prototípica 1, 2, 3, 4, 2, MOR, durando el ciclo de 50 a 60 mins. (Crowell y cols., 1982). El periodo más largo de sueño (que dura aproximadamente 358 mins.) se establece con mayor solidez, siguiendo el ciclo luz/obscuridad, mientras que el periodo más largo de vigilia se distribuye en forma aleatoria (Coons y Guilleminault, 1984). Por otra parte, los patrones de la temperatu-

ra corporal como ritmo circadiano comienzan a hacerse más evidentes, en correspondencia con la latencia del sueño MOR (Schulz y cols., 1983). Crowell y cols. (1982) consideran que por esta etapa los mecanismos básicos regulatorios del sueño pueden estar próximos al nivel maduro de funcionamiento.

Hacia el cuarto mes de vida, el ciclo circadiano sueño-vigilia continúa emergiendo en prominente sincronía con el ciclo luz/obscuridad, ocupando el sueño principalmente el período nocturno (Alcaraz, 1979; Schulz y cols., 1983) y la vigilia el diurno (Coons y Guilleminault, 1984). Los sobresaltos desaparecen (Alcaraz, 1979) y disminuye la cantidad de vigilia interviniente (Harper y cols., 1981). Durante este período parece culminar el proceso de conformación de los husos de sueño, los cuales alcanzan sus valores máximos en cuanto a porcentaje, número y duración (Tanguay, Ornitz, Kaplan y Bozzo, 1975). Las fases de sueño NMOR constituyen cada vez más un prerrequisito para el sueño MOR, el cual aumenta consecuentemente en su latencia y disminuye en proporción respecto al tiempo total del sueño, así como también comienza a ajustar una definida variación circádica (Schulz y cols., 1983; 1985).

La duración total del sueño al sexto mes es de 15 hrs. respecto a las 24 hrs. del día, ocupando el sueño diurno de 3 a 4 hrs. de ellas (Basler, Largo y Molinari, 1980). Asimismo, el período más largo de sueño sigue inmediatamente al período más largo de vigilia, y la fijación en 24 hrs. del ciclo vigilia-sueño se robustece (Coons y Guilleminault, 1984). En cuanto a la organización interna del sueño, los ciclos aún

muestran duraciones aproximadas de 60 mins., con una frecuencia promedio de 1.07 ciclos por hora (Harper y cols., 1981), dispersándose de manera similar los periodos NMOR y MOR a lo largo del sueño, a la vez que, de cada 3 inicios de sueño, aproximadamente 20% son con sueño MOR (Coons y Guilleminault, 1984). Es apreciable el desarrollo de las ondas delta, las cuales van cambiando en forma y cantidad (Anders y cols., 1980), y se evidencia una reducida responsividad en la fase MOR (Ornitz, Ritvo, Carr, Panman y Walter, 1967).

Durante la infancia, la latencia de la fase 2 es más corta que en los adultos (Ornitz y col., 1967), y lo mismo ocurre con la fase 4 (Gaillard, 1979), la cual al mismo tiempo es particularmente abundante (Feinberg y col., 1983).

Anders y col. (1980) encontraron que al primer año de vida las siestas vespertinas y matutinas comienzan a ser omitidas, y que el niño aún puede entrar ocasionalmente al sueño MOR en forma directa desde la vigilia. Por otra parte, existe una alta probabilidad de despertares asociados con este tipo de sueño, principalmente en los infantes más pequeños; además, los episodios de sueño MOR justo antes de un despertamiento son significativamente más cortos que los episodios seguidos de sueño (Schulz y col., 1985).

A los dos años de edad, los husos de sueño presentan un decremento en porcentaje, número y duración a sus valores mínimos, mostrando posteriormente un ligero incremento (Tanguay y col., 1975), mientras que el desarrollo de los complejos K se

encuentra en una meseta (Anders y col., 1980).

De acuerdo con Tanguay y col. (1975), los husos de sueño poseen una frecuencia relativamente constante de 13-14 Hz a los tres años, decrementándose después abruptamente a menos de 12.5 Hz.

Hacia el cuarto año de vida, la cantidad de sueño nocturno se incrementa, y lo inverso ocurre con el sueño durante el día (Johns, 1975).

Por su parte, Basler y col. (1980) encontraron que la duración total del sueño a los cinco años es de 12 hrs. del periodo de 24 hrs., con la mayor parte condensada en la escotofase y ocupando el sueño diurno aproximadamente sólo una hora.

Hasta los diez años, el tiempo total del sueño MOR se decrementa rápidamente y entonces permanece constante; de esta edad en adelante, ocurre un rápido decremento en el periodo del sueño (Karacan, Salis, Thornby y Williams, 1976), estimado por algunos en una hora en las noches del periodo escolar, acompañado de incrementos en la somnolencia diurna (Anders y col., 1980), así hasta los trece años, época durante la cual se evidencian menos ondas delta que a los 3-5 años (Smith, Karacan y Yang, 1977).

En general, existe un cambio en la forma y cantidad de tales ondas durante el periodo adolescente (Anders y col., 1980). De acuerdo con Kronholm y Hyyppa (1985), el parámetro EEG mayor-

mente afectado de esta actividad es el declive en la amplitud, lo cual, según Feinberg y col. (1981, 1983), origina un decremento en la cantidad de la fase 4, atribuido a efectos madurativos. Durante la adolescencia, la longitud del ciclo MOR-MOR alcanza aproximadamente 70-100 mins. (Anders y col., 1980), y la mayor proporción de este tipo de sueño ocurre durante la segunda mitad de la noche (Reynolds, Kupfer, Taska, Hoch, Sewitch y Spiker, 1985), existiendo concomitantemente una menor probabilidad de despertar espontáneamente por las mañanas (Anders y col., 1980).

A los 19 años de edad, mientras que las otras fases permanecen relativamente estables, la particular disminución en la cantidad de la fase 4 abarca también a la latencia de la misma, la cual se reduce (Gaillard, 1979); no obstante, en comparación con los ancianos, existen más ondas delta de mayor amplitud y menor frecuencia, incluso hasta los 29-30 años (Feinberg y col., 1981, 1983).

Durante la segunda década, el paulatino decremento de la duración promedio del sueño nocturno se detiene, permaneciendo sin cambios aparentes hasta los 50-60 años (Johns, 1975; Karacan y col., 1976); por otra parte, mientras que la fase 3 se mantiene más estable en función de la edad, la fase 4 se encuentra mejor representada, permaneciendo así hasta poco antes de los 40 años, cuando comienza a alcanzar sus valores más bajos (Gaillard, 1979).

En el adulto, el tiempo total del sueño es de aproximada-

mente 7.5 \pm 1.5 hrs. (Johns, 1975). Los ciclos de sueño tienen como promedio 90-110 mins. (Crowell y col., 1982; Harper y col., 1981), aunque para Dement (1970) este es un promedio ficticio, al apuntar que es frecuente ver que la duración del primer ciclo es de aproximadamente 70 mins., mientras que el segundo está próximo a 110 mins., el tercero cercano a 120 mins. y no es sino hasta el cuarto donde las duraciones ajustan 90 mins. Kales y Kales (1974, 1975) hacen la anotación de que la fase 1 abarca de 5 a 10% del sueño, la fase 2 el 50% y la fase 3+4 del 10 al 20%. Respecto a ésta, Smith y col. (1977) han reportado que existe un notorio declive en la frecuencia de las ondas delta. El sueño MOR ocupa ahora de 18 a 25% del tiempo total del sueño (Anders y col., 1980; Johns, 1975; Kales y Kales, 1974, 1975), periodo durante el cual se evidencia una reducida responsividad (Ornitz y col., 1967). Las fases del sueño NHOR y el sueño MOR no están igualmente repartidos a lo largo de la noche: la producción de fase 4 aumenta rápidamente en la primera mitad y es prácticamente nula a la siguiente; por el contrario, la producción de sueño MOR aumenta regularmente a lo largo del sueño nocturno (Benoit, Parot y Garma, 1974; Gaillard, 1979). Estas tendencias han sido elegantemente descritas y analizadas por Gaillard (1977) con la ayuda de ajustes por polinomios ortogonales. Empleando este mismo análisis, Gaillard, Bert y Klein (1979) han destacado a tal tendencia del sueño MOR como una peculiaridad humana, al contrastarla con la pendiente descrita numéricamente para este tipo de sueño en especies relacionadas filogenéticamente de manera más estre-

cha con el hombre, como son los primates no humanos.

De acuerdo con los reportes de Kales y Kales (1975) y de Reynolds y col. (1985), esta distribución temporal no se mantiene durante la vejez, puesto que el porcentaje del sueño MOR es más o menos uniforme a lo largo de la noche en los ancianos. Los periodos de sueño MOR están sostenidos menos eficazmente (Webb, 1982), y existen más episodios de este tipo de actividad hacia los 70 años (Reynolds y col., 1985), aunque Jovanovic (1976) describe que no existen diferencias entre el anciano y el hombre de mediana edad.

Por otra parte, durante la vejez se reduce el tiempo total del sueño (Brezinova, 1975; Weitzman, Moline, Czeisler y Zimmerman, 1982), deteriorándose la capacidad para sostenerlo (Bixler, Kales, Jacoby, Soldatos y Vela-Bueno, 1984; Carskadon, Brown y Dement, 1982; Reynolds y col., 1985); se fragmenta notablemente (Johns, 1975), y exhibe un mayor número de activaciones (Weitzman y col., 1982), lo cual incrementa la frecuencia de los despertamientos nocturnos (Bixler y col., 1984; Brezinova, 1975; Reynolds y col., 1985) y favorece la constitución de patrones temporales más lábiles (Berry y Webb, 1985; Miller y Bartus, 1982; Webb, 1982). Carskadon y col. (1982) y Johns (1975) hacen notar que una estrategia común que adoptan los ancianos ante esto es prolongar la cantidad de tiempo que permanecen en la cama, lo cual propicia la desorganización del ritmo circadiano normal y torna menos efectivos no sólo los sistemas de inicio, mantenimiento y terminación del sueño, sino también la capacidad para mantenerse despiertos durante el día.

Más aún, el periodo de la vigilia llega a ser frecuentemente interrumpido por irrupciones paroxísticas de sueño con una duración de 1 a 10 segs. ("microsueños") y siestas prolongadas, lo cual propicia un patrón policíclico del sueño semejante al desarrollado durante la infancia, aunque ahora supuesto como resultado de una degeneración progresiva del SNC y por la influencia de otros factores tales como el aburrimiento y el aislamiento social (Johns, 1975).

La organización del sueño durante la senectud muestra proporciones significativamente mayores de episodios largos de vigilia+somnolencia y de fase 2 (Brezinova, 1975). El aspecto más controversial está relacionado con el sueño de ondas lentas (fase 3+4), considerado tanto en conjunto como en sus fases componentes por separado. Característicamente, se ha descrito que el sueño hacia el final del ciclo vital sufre un notorio declive en la cantidad de la fase 4, atribuido -como el patrón policíclico del anciano- al proceso de envejecimiento cerebral, reflejando quizá una plasticidad cerebral disminuída (Feinberg y col., 1981, 1983; Webb, 1982); para algunos, incluso, no existen fases 4 de sueño contabilizables mediante el análisis visual (Reynolds y col., 1985), ni cuando se suma con la fase 3 (Kales y Kales, 1975). Otros autores afirman que sólo existen proporciones bajas de los sueños delta y MOR durante los episodios más largos de sueño (Brezinova, 1975; Kronholm y Hyyppa, 1985; Weitzman y col., 1982), y otros más establecen, a través de análisis espectrales, que sólo existe una disminución en la amplitud del sueño de ondas

lentas, puesto que su presencia permanece generalmente intacta (Smith y col., 1977; Webb, 1982), principalmente en lo que respecta al primer episodio de sueño NHOR (Kronholm y Hyyppa, 1985).

El empleo de análisis automatizados en el dominio de la amplitud y la frecuencia de las distintas bandas EEG ha permitido a Feinberg y col. (1981, 1983) encontrar que entre los 66 y 78 años está presente una mayor cantidad de ondas dentro de las bandas teta, de 8 a 12 Hz y de 15 a 23 Hz, y menos ondas delta, las cuales muestran una frecuencia ligeramente mayor y una menor amplitud. Dentro de esta misma serie de estudios se encontró, contrastantemente, que dentro del intervalo de 61 a 88 años de edad existe una mayor cantidad de la fase 3, lo cual ha sido encontrado también por Reynolds y col. (1985). Por último, se ha observado en sujetos con edades de 90 a 100 años que esta fase se decremента y que lo inverso ocurre con la duración de la fase 4 (Feinberg y col., 1981, 1983).

Además de las suposiciones evolutivas acerca del funcionamiento cerebral, y particularmente sobre las modificaciones hipertróficas durante el sueño de los ancianos, ha llegado a reconocerse que las alteraciones en el sistema de sueño-vigilia se relacionan con el trasfondo cultural y con diversos factores psicosociales (Bixler y col., 1984; Kronholm y Hyyppa, 1985).

El desarrollo de una serie de estudios avocados a detallar los efectos de situaciones medioambientales diferenciales sobre los patrones ultradianos y circadianos del sueño en animales,

podría constituir un modelo experimental al respecto. Esta forma de análisis ha proporcionado considerables evidencias para indicar que la exposición a distintos niveles de complejidad medioambiental resulta en alteraciones selectivas de los parámetros del sueño, involucrando especialmente al sueño paradójico. Existen algunos reportes de que el enriquecimiento medioambiental (entendido como los arreglos medioambientales que posibilitan mayores oportunidades disponibles para el aprendizaje) incrementa selectivamente tal fase de sueño a lo largo del periodo de 24 hrs., mientras que el empobrecimiento medioambiental induce lo contrario, confinando su efecto exclusivamente al ciclo diurno en los animales nocturnos (Gutwein y Fishbein, 1980a, b; Kiyono, Seo y Shibagaki, 1980, 1981; Mirmiran, Van den Dungen y Uytings, 1982). Esto ha sido explicado con base en la considerable plasticidad funcional que posee el cerebro con el propósito de procesar la estimulación intensa y continuamente novedosa, una dinámica propiedad cerebral cuya extensión a situaciones terapéuticas conlleva importantes aplicaciones prácticas al relacionarse con situaciones complejas de aprendizaje, como ha sido enfatizado por Bach-y-Rita (1981), entre otros, en el ámbito de la rehabilitación.

En términos generales, por tanto, el aislamiento del sueño en sus componentes exclusivamente biológicos no sólo empobrece el fenómeno, sino que puede incluso desvirtuarlo (Brailowsky, 1980).

Así, el sueño se revela como un proceso donde convergen

diversas variables biológicas, psicológicas y sociales, lo cual le confiere una enigmática y atrayente riqueza expresiva a la vez que exacerba los problemas metodológicos que se enfrentan al emprender su estudio. No obstante, los principales intentos sistemáticos para llevar a cabo una tarea de tal envergadura se fundamentan en la consideración de que el sueño, como estado particular de la materia cerebral, entraña una singular organización funcional de ésta y constituye, sin duda, una forma concreta de su trabajo.

1.5 Regulación neural.

Los conceptos que hasta el momento se poseen sobre las complejas reestructuraciones que entrañan los mecanismos neurales del proceso sueño-vigilia, se han derivado en buena medida de la investigación con especies animales distintas al hombre, principalmente con ratas y gatos. Por razones obvias, la proporción de estudios neurofisiológicos al respecto con sujetos humanos es marcadamente menor en relación con la abrumante cantidad de experimentación con modelos animales, la cual se incrementa día con día; de aquí que en el presente apartado se haga referencia preponderantemente a algunos de los resultados que se han obtenido mediante tal aproximación, a menos que se indique lo contrario.

No pueden comprenderse ni discutirse los mecanismos subyacentes al sueño sin considerar, o al menos hacer referencia, a los mecanismos responsables del estado fisiológicamente opuesto de la vigilia. Sin embargo, las primeras disertaciones que pretendieron tratar con respeto la anterior complementariedad

entre el sueño y la vigilia desembocaron en dos tendencias opuestas: por un lado, la consideración del sueño como un fenómeno pasivo y, por otro, su concepción como un proceso activo. Las hipótesis del primer grupo tendieron a considerar al sueño como resultante de un estado pasivo de inactividad del cerebro después de la activación de la vigilia, surgiendo posteriormente los puntos de vista opuestos, de acuerdo a los cuales el sueño es producido por la actividad de estructuras cerebrales hipnógenas específicas que, a su vez, activamente inhiben a las neuronas esenciales para la vigilia.

Aunque las nociones acerca del sueño como un fenómeno pasivo encuentran en Lucrecio a uno de sus precursores más antiguos, puesto que consideraba al sueño como la ausencia de la vigilia, tal aproximación fué desarrollada teóricamente, por primera vez, a partir de los experimentos realizados en Italia, en 1809, y en Francia, en 1824, por parte de Rolando y Flourens, respectivamente, quienes observaron el sueño de las aves después de la ablación de los hemisferios cerebrales (Salamy, 1976).

Posteriormente, los hallazgos clínicos y patológicos asociados con la encefalitis letárgica en humanos en 1926, a cargo de von Economo, fueron interpretados como un apoyo para esta hipótesis, en tanto relacionaban a las lesiones talámicas situadas medialmente con un síndrome de somnolencia, y a la polioencefalitis hemorrágica superior, involucrando a los núcleos pontinos, mesencefálico-límbicos y al hipotálamo poste-

rior, con un síndrome de hipersomnia, de modo que el extenso neural comprendido entre estas estructuras -principalmente el hipotálamo posterior- fue concebido como un *centro de la vigilia* (Akert, 1965; Salmay, 1976).

Tiempo después, Bremer (1935) demostró, con sus estudios de la actividad eléctrica cortical de los gatos durante los estados de sueño y vigilia, que la transección del neuroeje en el límite del mesencéfalo y del puente (*cerveau isolé*) era seguida por patrones EEG sincronizados análogos a los observados durante el sueño natural y el inducido por barbitúricos, mientras que el seccionamiento en el límite de la médula oblongada y la médula espinal (*encéphalé isolé*) era seguido por un estado alternante de vigilia y fases de somnolencia o sueño completo, signos oculares y oscilográficos que se presentaban en forma cíclica y semejaban a los del animal normal. De lo anterior se concluyó que la abolición del ciclo sueño-vigilia se lograba por una transección mesencefálica baja, y que el nivel crítico que permite la alternancia entre el sueño y la vigilia se ubicaba de alguna forma entre el mesencéfalo y la médula oblongada baja. En particular, los efectos del *cerveau isolé* fueron adscritos a una deaferentación tálamo-cortical de las influencias ejercidas por las vías sensoriales clásicas, cuya función sería mantener al cerebro despierto, homologando a un "tono central", un nivel de actividad neuronal mantenido por un continuo mecanismo reflejo, exteroceptivo y propioceptivo. Esto constituyó la primera prueba experimental de la *hipótesis*

de la *deafferentación sensorial*, a la vez que se proseguía con la localización de un sistema de activación.

Aunque Bremer (1935) produjo con el *cerveau isolé* un estado de coma, no de sueño (Moruzzi, 1972), el *paradigma de la deafferentación* persistió y obtuvo preminencia por los trabajos de Moruzzi y Magoun (1949), quienes encontraron que la estimulación eléctrica a altas frecuencias y de bajo voltaje de la formación reticular (*FR*) produjo, en el animal dormido, un cambio EEG de ritmos lentos de alto voltaje a una actividad rápida de bajo voltaje, generalmente asociada con una activación conductual. El área excitada de esta manera se extendía, por el centro del tallo cerebral, desde la médula oblongada hacia el tegmento mesencefálico, hasta llegar dentro del área diencefálica caudal. Estos hallazgos condujeron a una reinterpretación de los resultados de Bremer (1935): los parámetros EEG y conductuales que siguen a la transección mesencefálica, nominalmente de sueño, no eran debidos a la supresión del flujo sensorial asumido como necesario para la vigilia, sino a la erradicación súbita de la influencia tónica del Sistema Reticular Activador Ascendente (*SRAA*) -particularmente de la actividad del núcleo reticular pontino oral-, a una caída del tono reticular por abajo de un nivel crítico para el mantenimiento de la vigilia (Bremer, 1972; Moruzzi, 1964). Este planteamiento, conocido como la *hipótesis de la deafferentación reticular*, confirió al *SRAA* la condición de centro de la vigilia ¹.

¹ Respecto a esta funcionalidad, varios autores señalan

Esta interpretación fué fortalecida por los trabajos realizados entre 1949-50 por Lindsley y sus colegas (Thompson, 1982), quienes demostraron que las lesiones mediales de la *FR* mesencefálica, manteniendo intactas las vías sensoriales clásicas (lemniscas), reprodujeron los patrones asociados con el *cerveau isolé*; inversamente, la interrupción del lemnisco medio causada por lesiones laterales, sin alterar la *FR* del tallo cerebral, no abolió el ciclo sueño-vigilia.

Así, parecía resultar claro que las estructuras responsables de este ciclo estaban profundamente desorganizadas inmediatamente después del transecto mesencefálico, por efectos de *diasquisis*. Sin embargo, si los animales con esta preparación se mantienen vivos por un largo tiempo (preparación "crónica"), muestran nuevamente, después de un cierto periodo de "hipersomnía", los patrones EEG y conductuales de la vigilia (Moruzzi, 1972; Rossi, 1980), lo cual ha indicado que el desorden es reversible, variando la rapidez de tal reversibilidad en función de la especie estudiada y de la técnica utilizada, según Villablanca (1981): por ejemplo, en los monos se logra

que la influencia dinamo-génica del SRAA, transmitida rostralmente mediante un ensamble de fibras que pueden distribuirse a la vez al neocórtex, al arcuocórtex y al cerebelo, lo coloca como el posible asiento de procesos nerviosos superiores tales como la experiencia consciente, la vigilia atenta, los procesos perceptuales y las conductas propositivas (Bremer, 1972; Cervantes-León, 1981; Hernández-Peón, 1981b; Steriade, 1981b); para Luria (1979), la *FR* activadora es la parte más importante de la primera unidad funcional del cerebro por él descrita, la cual regula el tono cortical, la vigilia y los estados mentales.

inmediatamente después del transecto, mientras que en los gatos puede demorar algunos días (lo cual fué el caso en los experimentos de Bremer (1935), conduciendo así a conclusiones erróneas). Lo anterior, si bien puede ser discutido considerando las propiedades cerebrales de plasticidad -entre otros factores-, condujo a la sugerencia de que los circuitos neuronales que contribuyen al mantenimiento del ciclo sueño-vigilia también están localizados rostralmente a las estructuras del tallo cerebral. Esta hipótesis fué analizada y discutida ampliamente por Moruzzi (1972), quien concluyó, a la luz de las evidencias experimentales, que una supresión súbita de la influencia tónica del *SRAA*, puede resultar en una desorganización de los circuitos ubicados en los centros hipotalámicos que se relacionan con la vigilia, sobre todo el hipotálamo posterior. A pesar de este agregado, que no es particularmente novedoso (recuérdese el planteamiento derivado de las observaciones de von Economo; *vid. supra*), el sueño seguía enfocándose como un fenómeno pasivo, ahora como consecuencia del decremento en la actividad del *SRAA*. Por su parte, Roldán y Weiss (1963), estudiando el ciclo de sueño en los roedores, apuntaron que también podrían existir lazos de retroalimentación negativa para la desactivación de las influencias reticulares descendentes.

Como quizá ya se ha bosquejado (*cfr. secc. 1.3*) y en seguida se referirá con mayor detalle, una serie de consistentes hallazgos experimentales ha probado que esto puede ser sólo una parte del proceso del sueño, ya que también debe conside-

rarse un mecanismo neuronal cerebral que lo induce activamente.

Para Rossi (1980), la interacción funcional de dos sistemas neuronales antagonicos (uno activante y otro hipnógeno), da lugar a los estados de sueño y de vigilia, para lo cual, bajo condiciones fisiológicas, participa el cerebro en su totalidad. Sin embargo, considera que sólo ciertas partes parecen ser de capital importancia, como lo sugieren dos principales líneas de evidencia: los experimentos de estimulación, y los de lesiones cerebrales.

Estudiando los procesos de condicionamiento en los animales superiores, Pavlov (1922) observó un efecto hipnógeno como resultado de la repetición de un estímulo condicionado mientras se omitía el estímulo incondicionado. Denominó a este fenómeno como *inhibición interna*, y sugirió que el sueño puede ser también la manifestación de los mismos mecanismos activos inhibitorios, distinguiendo a la *inhibición interna* como un evento extremadamente localizado en el cerebro, y al sueño como la irradiación de la inhibición a través de los hemisferios cerebrales. Según Pavlov, los segmentos superiores del SNC, y entre ellos la corteza cerebral, desempeñan un papel decisivo en el proceso del sueño, sin que exista algún "centro del sueño" especial (Platonov, 1958).

Salamy (1976) refiere que observaciones como las anteriores, han propiciado considerar al brillante fisiólogo como un precursor de las teorías activas del sueño, aunque Moruzzi (1972) considere que probablemente esto no sea el caso.

Por otra parte, von Economo describió, a propósito de los casos de encefalitis en 1929, que la hipersomnia y el insomnio observados con frecuencia en diversas patologías, tenían como substrato lesiones del hipotálamo posterior y del área cerebral rostral basal, respectivamente, atribuyendo al primero el papel de *centro de la vigilia* y a la segunda el de *centro hipnógeno* (Salamy, 1976).

El punto de vista de que el sueño es un proceso activo recibió apoyo experimental con anterioridad a la respectiva evidencia aparente de la hipótesis de la deaferentación. Tal demostración fue proporcionada por los numerosos experimentos de Hess desde 1927 (cfr. Salamy, 1976), quien, mediante la estimulación eléctrica breve de los núcleos talámicos de la línea media, produjo somnolencia conductual y sueño fisiológico.

Posteriormente, Dempsey y Morison (1942) encontraron que la estimulación de las regiones dorsomediales del tálamo provocó respuestas corticales de reclutamiento, trenes de espigas similares a las irrupciones espontáneas observadas en los electrocorticogramas de los animales anestesiados con barbitúricos.

Retomando los postulados de la teoría reticular, algunos autores consideraron que, con la descripción de los efectos activantes del *SRAM* sobre el EEG y el descubrimiento de la existencia de un patrón EEG desincronizado durante el sueño paradójico, parecía plausible relacionar a la red neural

activadora con esta fase de sueño. Fue Dement (1958) quien, en efecto, sugirió que el funcionamiento de tal sistema del tallo cerebral no estaba confinado a la activación y al mantenimiento del estado de vigilia, sino que también participaba, junto con sus interacciones corticales, en la desincronización EEG observada durante el sueño. Moruzzi (1964) describe que existen al menos tres tipos de poblaciones neuronales del SR A que modifican su tasa de disparo, su número de unidades activas, o ambos factores, dependiendo del estado fisiológico: a) algunas pueden decrementar al inicio del sueño, permanecer bajas durante el sueño sincronizado e incrementar súbitamente al momento de la activación (*unidades tipo I*); b) otras, de las estructuras desactivantes de la médula oblongada, pueden comportarse en la forma opuesta (*unidades tipo II*); y c) algunas unidades, principalmente del puente, incrementan súbitamente su actividad durante el sueño desincronizado (*unidades tipo III*). Steriade (1981a,b) ha concluido que, efectivamente, las neuronas reticulares mesencefálicas están involucradas en los procesos de activación relacionados con la vigilia y el sueño desincronizado, a la luz de los datos disponibles de los registros unitarios durante los estados conductuales de vigilancia en el gato.

Los primeros intentos por descubrir las estructuras nerviosas y los mecanismos responsables de las diferentes fases del sueño, fueron realizados por Jouvet y cols. (1959a;b;c), quienes describieron la existencia de tres estados electrofisiológicos distintos durante el sueño: la somnolencia, el sue-

ño profundo y el sueño paradójico. Según estos autores, las dos primeras fases, donde predomina la actividad lenta de alto voltaje, representan la puesta en marcha de un mecanismo rostral inhibitor activo sobre el *SRAA*, para lo cual la integridad funcional neocortical representa un relevo indispensable (Weiss, Bures, Buresova y Bohdanecky, 1963); estas dos fases pueden ser producidas por: a) la reducción de las aferencias sensoriales (silencio; obscuridad) o b) por inhibición supraliminal (repetición de estímulos significativos) -(lo que pudiera explicar los hallazgos de Pavlov (1922); *vid. supra*)-, por lo cual se integran al conjunto de procesos plásticos que condicionan las relaciones entre el SNC y el medio circundante. En tanto su origen descendente, lo denominaron sueño telencefálico, mientras que por la conservación de un cierto nivel de actividad tónica periférica, lo identificaron como sueño central. La fase paradójica, traduciría una "liberación" del *SRAA* por un mecanismo situado a nivel del núcleo reticular pontino caudal (llamado por esto sueño rombencefálico), que ejerce un control inhibitorio activo sobre el sistema gama a través de la *FR* facilitadora descendente, la cual queda inhibida; esto se traduce ahora en una desaparición de toda actividad postural (considerado entonces como un sueño periférico). Jouvét (1963) consideró que existen al menos dos sistemas diferentes en el puente que intervienen en el proceso: uno responsable del disparo del sueño paradójico (dotado de una fase refractaria, responsable de su periodicidad), y otro encargado de la inhibición del tono muscular (por intermedio probable de la *FR* inhibitoria bulbar).

Con anterioridad, Bonvallet y Bloch (1961) describieron la presencia de neuronas desactivantes localizadas en la región del tracto solitario en la médula oblongada y, a través de la estimulación y la lesión de los sistemas reticulares mesencefálico y bulbar, señalaron diversas relaciones interreticulares, las cuales evidenciaron que es el SRA en sí mismo quien dispara al mecanismo bulbar antagonista.

Por otra parte, estudios adicionales mostraron evidencias de que la estimulación sistemática de diversas zonas diencefálicas producen adinamia y somnolencia en el mono, sugiriendo que el sistema talámico difuso, con ocasional participación del sistema específico, constituye una importante región hipnógena a un nivel más rostral (Rubinstein y Delgado, 1963; Buser, 1964).

Esto es parte de las suposiciones de Villablanca (1964, 1981), quien dirige la discusión hacia la alternante sincronización-desincronización EEG observada en el *cerveau isolé*, y asume que esto es funcionalmente equivalente a los patrones normales del ciclo sueño-vigilia. Una de sus conclusiones es que el cerebro rostral posee sistemas intrínsecos para el control de este ciclo, los cuales pueden funcionar independientemente de las influencias del tallo cerebral, postulando así la existencia de un sistema dual para su explicación.

No obstante, mediante estimulaciones y posteriores lesiones, Faure (1965) rastreó un circuito funcional desde el rombencé-

falo hasta la habénula del conejo, sugiriendo la existencia de un sistema con destino límbico que, aún cuando posee en todos sus niveles una potencialidad hipnógena, también muestra en ciertos trayectos aptitudes específicas: al nivel del núcleo reticular pontino caudal, la inducción del sueño paradójico; en el límite bulbopontino, la generación de la mayor proporción de sincronización y de sueño lento; y la porción mesencefalo-límbica y habenular, la inducción de conductas olfato-buco-ano-genito-sexuales (*sic.*).

De esta manera, la *FR* parece ser sólo una porción de un sistema cerebral activante-desactivante más complejo. De acuerdo con Jouvét (1967), la región localizada en el tallo cerebral que involucra al complejo nuclear del *rafé*, puede constituir el principal centro inhibitorio del *SR A*, según lo cual parece desempeñar un papel decisivo en el inicio y mantenimiento del sueño lento. Sin embargo, el sistema del *rafé* presenta una heterogeneidad intrínseca: cada núcleo posee eferencias y aferencias anatómicas específicas; existen, además, interconexiones específicas entre cada núcleo, por lo cual participan de manera diferencial en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Cespuglio, Gomez, Walker y Jouvét, 1979). Se ha propuesto una subdivisión funcional de este complejo nuclear: el *rafé anterior*, situado delante del bulbo (*rafé dorsal y central*), sería responsable del inicio y mantenimiento del sueño lento, mientras que el *rafé posterior*, caudal al puente y a nivel bulbar (*rafe pontino y magno*), lo sería para el disparo del sueño paradójico

(Jouvet, 1969, 1972, 1984). Por otro lado, se ha demostrado que las neuronas del *rafé* mesencefálico proyectan fibras rostralmente en el cerebro anterior, mientras que las neuronas del *rafé* bulbar envían sus axones a la *médula* espinal, donde hacen sinapsis con las neuronas de las astas dorsales, laterales y, principalmente, ventrales (Trulson y Trulson, 1982). Trulson, Jacobs y Morrison (1981) encontraron que la actividad neuronal del *rafé* dorsal alcanza sus niveles más elevados durante la vigilia activa y los más bajos durante el sueño MOR, y Trulson y Jacobs (1979) demostraron una relación inversa entre esta actividad unitaria y la ocurrencia de los husos de sueño. Caballero (1983) lesionó las estructuras dorsopontinas y produjo un déficit de vigilia (*sic.*); Fernández-Guardiola, Jurado y Calvo (1981) encontraron acortamientos progresivos de la latencia al sueño lento y al sueño MOR por la estimulación eléctrica del *rafé* dorsal durante la vigilia. En otros estudios, las lesiones de los núcleos del *rafé* de la rata realizadas por Mouret y Coindet (1980), condujeron a una hiposomnía; estos autores interpretaron sus resultados en la dirección de que tales núcleos desempeñan un papel inhibitorio activo durante la vigilia. Sin embargo, Morgane y Stern (1972) y Juvancz (1980) han encontrado que, después de la hiperactividad e insomnio causados por la destrucción de los núcleos mesencefálicos del *rafé* del gato y de la rata, ocurre una restauración de los patrones normales del sueño, en forma más rápida y efectiva en esta última especie.

Respecto al sueño paradójico, ya se ha comentado (cfr.

secc. 1.3) que en condiciones normales siempre se encuentra precedido por el sueño lento; por tanto, es probable que los mecanismos encargados del mantenimiento del sueño lento además intervengan en la generación del sueño MOR, como ha sido recapitulado por Fernández-Guardiola y Calvo (1988).

Es menester señalar que, a expensas quizá del sueño lento, la fase paradójica ha acaparado el interés de los investigadores en el área. Esto puede reflejarse en su consideración como prácticamente un tipo de sueño -el sueño MOR-, y, más aún, como un estado conductual (Hobson y Steriade, 1986). Adicionalmente, el estudio de los mecanismos del sueño MOR ha seguido dos vertientes, con base en la división de sus componentes electrofisiológicos en eventos tónicos (p. ej. la desincronización cortical, la atonía muscular, la actividad teta hipocámpica), y en eventos fásicos (p. ej. los movimientos oculares rápidos, la actividad ponto-geniculo-occipital (PGO) en el caso de los gatos, las contracciones musculares, los cambios transitorios como la erección del pene, arritmias cardíacas y respiratorias).

Como puede esperarse, los supuestos básicos de los pioneros en el estudio del sueño, que describieron los mecanismos que lo generan, no pueden considerarse como completamente correctos ni suficientes para considerar agotada la investigación sobre tales tópicos, como lo muestra la avalancha de estudios realizados hasta la fecha.

Jouvet (1967) encontró que la destrucción de un complejo

de ciertas células nerviosas en un área dorsal del puente, conocida como *locus coeruleus*, fue seguida por la abolición del sueño paradójico, proponiendo así que tal estructura era la responsable de esta fase, en correspondencia al complejo nuclear del rafe para el sueño lento. Sin embargo, se ha descrito que la destrucción bilateral del *locus coeruleus* tiene poco efecto sobre el sueño de la rata (Mouret y Coindet, 1980), y que su lesión unilateral causa un aumento del sueño, particularmente del paradójico, en el gato (Caballero, 1983), mientras que su estimulación decreta al sueño lento y al MOR, a la vez que incrementa la vigilia, en el humano (Kaitin, Bliwise, Gleason, Nino-Murcia, Dement y Libet, 1986).

A este respecto, las aportaciones de Hernández-Peón (1965a, b; 1981a) son dignas de ponderación por las siguientes proposiciones fundamentales:

- i) La consideración de un sistema de sueño constituido por una extensa vía multisináptica con 2 componentes principales: uno descendente - de origen cortical y con un vasto recorrido subcortical, hasta su convergencia en la región preóptica²-, y otro ascendente, el cual no está localizado solamente en la porción caudal del tallo cerebral, como habían supuesto, en forma independiente, Moruzzi (1964) y Jouvet y col. (1959a;b;c) (*vid. supra*), sino que se inicia desde la médula espinal y se

² Cuyas unidades neuronales -que ejercen un control inhibitorio sobre el SRAA- exhiben su máxima tasa de descarga durante el sueño lento, y su tasa más baja durante la vigilia (Kaitin, 1984).

extiende hasta el puente, donde ambos componentes se enlazan;

ii) A la hipótesis dualista de Jouvet (1963), opone su hipótesis monística, conforme a la cual existe un sistema único de sueño, constituido por las anteriores vías; las fases del sueño son, por tanto, el resultado de la compleja interacción de tales proyecciones cortifugas descendentes y espinofugas ascendentes, que poseen distintos umbrales de activación y diferentes configuraciones fenomenológicas.

En cuanto a la concatenación de los procesos relacionados con algunos eventos fásicos que se observan durante el sueño paradójico, Hernández-Peón (1965b) propuso que la hipoexcitabilidad de los reflejos espinales no es el resultado de la eliminación de influencias facilitatorias vestibulares o reticulares supraespinales, sino que es producida por influencias inhibitorias activas descendentes -como también señaló Pompeiano (1963)-, en cuya generación se sabe que participan las neuronas reticulares gigantocelulares, las cuales pueden ser controladas por el núcleo pontino oral (Chase, 1981).

Además de las mencionadas con anterioridad, se han sugerido otras estructuras generadoras o involucradas en alguno(s) de los eventos ya aludidos del sueño MOR, con base en un extenso seguimiento del SNC; algunas de ellas son el campo tegmental gigantocelular (Hobson, 1974, 1980; McCarley, 1981), el *brachium conjunctivum* o área X (Sakai y Jouvet, 1980; Sakai,

1985), la amígdala del lóbulo temporal (Calvo, Badillo, Morales-Ramírez y Palacios-Salas, 1987), y varias más que se suman a una lista de referencia ciertamente grande. Vertes (1984) proporciona algunas de las evidencias sumarias más completas al respecto, mostrando que los principales índices del sueño MOR son generados por distintos grupos celulares del tallo cerebral: a) la desincronización cortical, por la *FR* mesencefálica; b) el ritmo teta hipocámpico, por el núcleo pontino oral c) la atonía muscular, por el *peri-locus coeruleus alfa*; d) las espigas PGO, principalmente por el área X; e) los movimientos oculares rápidos, por la *FR peri-abducens*; f) las contracciones musculares fásicas, por el polo caudal del pontino caudal y el núcleo gigantocelular; y g) las fluctuaciones cardiorrespiratorias, por el complejo parabraquial.

De la anterior revisión, parece prudente señalar la necesaria interrelación neurodinámica que subyace al sueño, de manera tal que semeja a las intrincadas conformaciones cerebrales que resultan en su contraparte funcional, la vigilia. Esto conduce a plantear cuestionamientos, como el de Vertes (1984), en el sentido de que la oposición que se ha forjado -o quizá forzado- entre ambos estados del organismo es más aparente que real.

Algunos intentos para enfrentar el problema enfatizan que, a la compleja cadena de interconexiones neurales asumidas como responsables de este fenómeno, deben agregarse aquellos mediadores bioquímicos que posibilitan tales nexos. De esta manera, se ha deducido que parece fructífero explorar el dominio de la

neurofisiología del sueño ingresando por la puerta de la neurofarmacología (Jouvet, 1979).

1.6 Regulación bioquímica.

La aproximación neuroquímica para intentar explicar la regulación del sueño, ha conducido a considerar que su integración involucra una gran variedad de cambios químicos cerebrales de alta complejidad.

En primera instancia, los estudios fisiológicos, farmacológicos y bioquímicos que indicaron el papel desempeñado por diversas monoaminas en la regulación de los estados de vigiliencia, parten del trabajo pionero del grupo de Jouvet (cfr. revisión de 1972). En particular, el involucramiento de los sistemas serotoninérgicos proviene de dos líneas experimentales:

a) Las lesiones de los núcleos que contienen a las neuronas serotoninérgicas producen insomnio en el gato, que se correlaciona positivamente con el grado de destrucción celular y la cantidad de serotonina (5-HT) depletada rostralmente a la lesión; y

b) La inhibición de la síntesis de 5-HT por paraclofenilalanina (PCPA), es seguida por un insomnio total en el gato, el cual es revertido por la inyección de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), el precursor inmediato de la 5-HT (Jouvet, 1972).

Las células nerviosas que sintetizan 5-HT se localizan principalmente en el sistema del rafe del tallo cerebral, el

cual se extiende desde la médula oblongada hasta el mesencéfalo. Se sugiere que parece existir alguna especialización de tal complejo, cuyos núcleos mesencefálicos (rafé central (NRC) y rafé dorsal (NRD)), se relacionan con la regulación del sueño de ondas lentas, mientras que su porción posterior (rafé pontino (NRPo), magno (NRH), obscuro (NRO) y pálido (NRPa)), se relacionan con el disparo del sueño MOR (Jouvet, 1972).

Por otra parte, los mecanismos ejecutores del sueño MOR, que continuarían esta secuencia propuesta por la *teoría monoaminérgica*, se encuentran ubicados en el *locus coeruleus*, un complejo nuclear ponto-mesencefálico catecolaminérgico, que recibe proyecciones de las neuronas serotoninérgicas del rafé caudal (Morgane y Stern, 1978). Además, algunas evidencias (Fuxe y Lidbrink, 1973; Gaillard, 1985; Monnier y Gaillard, 1980) indican que: a) las células de este "marcapaso pontino", que contienen noradrenalina (NA), también se relacionan con los mecanismos de la vigilia, con la probable participación de sinapsis dopaminérgicas; y b) por otro lado, las estructuras mesencefálicas que contienen dopamina (DA), están específicamente implicadas en la activación conductual.

Recapitulando, estos hallazgos apoyan los conceptos de que las oscilaciones entre el SOL, el sueño MOR y la vigilia, pueden producirse por la alternancia entre la *liberación de 5-HT (SOL)*, su *recaptura (sueño MOR)*, la *liberación de NA*

(mantenimiento del sueño MOR; activación EEG), y de DA (vigilia conductual). Sin embargo, la investigación de la forma en que participan las aminas biogénicas en el sueño y la vigilia ha producido resultados equívocos, de manera que tal capítulo de estudio contiene interpretaciones controversiales (vid. *supra*; cfr. Gaillard, 1983, 1985; Morgane y Stern, 1978).

Por otra parte, un amplio número de observaciones ha mostrado que la acetilcolina (AC) se encuentra involucrada en la generación del ciclo sueño-vigilia, noción desarrollada en forma pionera por Hernández-Peón y sus colegas (1963a,b). Estos autores demostraron inicialmente que la administración tóptica de NA, indujo un estado de alerta en los mismos sitios del área preóptica donde la estimulación colinérgica (AC y eserina) evocó sueño en los gatos. Posteriormente, Hernández-Peón (1965a) postuló su sistema único del sueño (vid. *supra*), cuyos componentes utilizarían AC como neurotransmisor excitador. Shute y Lewis (1967) mapearon después un sistema colinérgico ascendente que corresponde al SRAA; recientemente, se ha retomado la teoría colinérgica del sueño, con estudios que han reproducido los resultados encontrados por Hernández-Peón (Baghdoyan, Rodrigo-Angulo, McCarley y Hobson, 1984), aunque también se ha puesto en duda el efecto hipnógeno de algunas de las áreas estudiadas, particularmente con relación al sueño MOR (Drucker-Colín y Bernal-Pedraza, 1983). Además, se ha cuestionado la función sináptica excitadora de la AC, ya que excita a

la mitad de las células neurosecretoras hipotalámicas e inhibe la otra mitad, existiendo en el hipotálamo una amplia dispersión de unidades responsivas a *AC*, *NA*, *5-HT*, *glutamato* y *ácido gama-amino-butírico (GABA)* (Cross, 1973).

En cuanto a los aminoácidos se refiere, se sabe que algunos de estos componentes elementales de las proteínas actúan como neurotransmisores (Monnier y Gaillard, 1980). Cuestionablemente, sin embargo, su papel en la regulación de los estados de vigilia no ha sido tan documentado como el de otros transmisores, debido probablemente a su ubicua distribución en el SNC y a la dificultad para aislar selectivamente su función. Este es el caso de la glicina (*Gli*) y del *GABA*, dos neurotransmisores inhibitorios. Se ha sugerido a la *Gli* como el mediador en las sinapsis inhibitorias de las médulas oblongada y espinal (Salceda, 1983; Snyder, Enna y Young, 1977), y se ha encontrado que potencia la actividad anticonvulsivante del diazepam (Peterson y Frye, 1987) aunque se carece de evidencias que relacionen esto con el sueño. Respecto al *GABA*, se ha encontrado que una elevación en su concentración tiende a promover el sueño (*cf.* Gaillard, 1985), pero se requieren más datos a fin de plantear hipótesis sólidas al respecto. Una forma de manipular los niveles endógenos de *GABA*, puede ser influenciando sus mecanismos moduladores por medios farmacológicos. Las benzodiazepinas (*BZD*), una clase de drogas ampliamente prescritas, permiten ser utilizadas como una herramienta para tales estudios; de hecho, estas sustancias han contribuido de manera significativa para el avance en la comprensión del

receptor gabaérgico y su modulación: facilitan la acción del GABA y, por tanto, potencian sus efectos inhibitorios. Concurrentemente, uno de los efectos bien conocidos de las BZD es su actividad sedante-hipnótica (Mendelson, 1985). Por otra parte, se ha demostrado la presencia de la glutamato decarboxilasa -la enzima de síntesis del GABA- en la región del NRD, evidenciando así elementos neuronales gabaérgicos al nivel de los núcleos de la línea media de este sistema (Nanopoulos, Belin, Maitre y Pujol, 1980). Así, es probable que el GABA module a los sistemas neuronales que liberan otros neurotransmisores o reaccione con ellos para desempeñar algún papel en la regulación del sueño y la vigilia. Sin embargo, tales interacciones no han sido clarificadas en detalle, por lo que no puede establecerse por el momento su implicación en el proceso que nos ocupa de manera concluyente.

Los puntos de vista que intentan explicar los mecanismos neuroquímicos que participan en la regulación del sueño, tienen como antecedente una teoría humoral originada a principios de siglo, según la cual existe una substancia provista de propiedades hipnógenas cuya acumulación, inducida por la vigilia, es responsable de la producción del sueño ("hipnotoxina"). Fueron Ishimori, en 1909 (cfr. Borbely, 1986), y Legendre y Pierón, en 1910 (cfr. Monnier y Gaillard, 1980), quienes describieron que el líquido cefaloraquídeo (LCR) de perros privados de sueño inducía tal estado en perros normales no privados. Aunque los anteriores hallazgos no tuvieron mayores repercusiones inmediatamente a su demostración, desde

ese tiempo hasta la fecha se han propuesto diversas sustancias o extractos cerebrales de composiciones químicas variadas como factores humorales inductores de sueño, en su mayoría de naturaleza peptidérgica, cuya presencia en la orina, en el torrente circulatorio, en el LCR o en el parénquima cerebral ha sido extensamente estudiada.

Entre tales agentes se incluyen al *péptido inductor de sueño delta (DSIP)*, en inglés), un nonapéptido con un peso molecular de 849, el cual induce SOL cuando se administra en el 3er. ventrículo de conejos (Monnier, Koller y Graber, 1963; Monnier, Hatt, Dudler, Cueni y Schoenenberger, 1972), y también de gatos (Susic y Masirevic, 1985); *el factor S* (Pappenheimer, Miller y Goodrich, 1967), identificado como un péptido muramil (Krueger, Pappenheimer y Karnovsky, 1982), de los cuales el más poderoso para inducir SOL es el *dipéptido muramil (HDP)* (Krueger, 1985; Krueger, Walter y Levin, 1985); *la substancia promotora de sueño (SPS)*, que induce SOL en ratas (Nagasaki, Iriki, Inoue y Uchizono, 1974), en ratones (Nagasaki, Kitayama, Valatx y Jouvét, 1980), y ya había sido probada con gatos (Drucker-Colín, 1973; Drucker-Colín, Rojas-Ramírez, Vera-Trueba, Monroy-Ayala y Hernández-Peón, 1970), siendo la *uridina* uno de sus componentes activos (Honda, Komoda, Nishida, Nagasaki, Uchizono e Inoue, 1984; Inoue, Honda y Komoda, 1985); *el péptido vasoactivo intestinal (VIP)*, que afecta particularmente, a diferencia de los anteriores, al sueño MOR de las ratas (Riou, Cespuglio y Jouvét, 1982a,b,c), efecto confirmado en los gatos (Drucker-Colín, Bernal-Pedraza, Fernán-

dez-Cancino y Oksenberg, 1984). En un estudio reciente, Prospero (1987) ha corroborado que tanto el *VIP* como el *LCR* obtenido de gatos privados de sueño, son capaces de revertir el insomnio producido por *PCPA*, y que los efectos se restringen al sueño *MOR*. Adicionalmente, describió la termolabilidad del factor de sueño del *LCR*, ya que su eficiencia fué neutralizada por calentamiento, así como su sensibilidad a los efectos del cloranfenicol (un inhibidor de la síntesis de proteínas), por lo que sugiere que dicho factor sea de naturaleza proteínica.

De hecho, esta posibilidad ya había sido abierta con la indicación de que la liberación cíclica de proteínas de la *FR* mesencefálica parecía estar asociada con el ciclo sueño-vigilia, particularmente con el sueño *MOR*, puesto que los picos de tal liberación aparecen durante esta fase; asimismo, las lesiones del área preóptica decrementaron y fragmentaron el sueño a la vez que desorganizaron por completo el ciclo metabólico proteínico (Drucker-Colín y Gutiérrez, 1976).

En este contexto, Korner (1965) describió con anterioridad que la hormona del crecimiento (*HC*) - cuyo pico de liberación plasmática se asocia con el *SOL* en el humano, antes de que se presente el sueño *MOR*-, estimula la síntesis de proteínas. Por su parte, Stern, Jalowiec, Shobshalowitz y Morgane (1975), trabajando con gatos, y Drucker-Colín, Spanis, Hanyadi, Sassin y McGaugh (1975), con ratas, observaron que la administración de *HC* indujo sueño *MOR*.

Así, parece existir un lazo neurohormonal en la regulación del sueño. Drucker-Colín (1981) ha revisado el cuerpo de evidencias al respecto, ante lo cual concluye que el sueño puede ser dependiente de la síntesis de proteínas, particularmente en cuanto respecta al disparo, y no al mantenimiento, del sueño MOR.

Los estudios reseñados en este capítulo permiten evidenciar la multicausalidad del sueño, en vista de lo cual conviene cuestionar si no será vano o extremadamente difícil encontrar la causa inmediata del sueño, o más generalmente, del balance entre el sueño y la vigilia. Drucker-Colín, Oksenberg y Aguilar-Robiero (1983) sugieren que será más productivo encontrar la manera en la cual interactúan las diversas estructuras anatómicas que se han propuesto como involucradas en el proceso del dormir, así como las diversas sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras que en él participan.

Como podrá inferirse, quizá resulte desconsolador asomarse al agobiante y extenso dominio que comprende el estudio del sueño desde una perspectiva causalista lineal, por la labor necesariamente penosa que implicaría la "disección" de un centro del sueño, cuyo neurotransmisor regule, produzca y mantenga a tan desafiante suceso, a la manera acaso de una nueva y sofisticada mitología del sueño. No obstante, esta forma de abordar tales cuestiones ha tenido ciertas consecuencias heurísticas: favorece la supresión de la idea acerca de la

existencia de una fuerza especial, obscura o divina, que regula al proceso, y le quita algo de misterio al fenómeno. En términos más amplios, presume la adopción de una actitud filosófica precisa, clara y explícita, una filosofía idónea para el estudio del problema.

2. LAS BENZODIACEPINAS

2.1 Antecedentes.

Las benzodiazepinas (BZD) fueron sintetizadas en 1933 por Sternbach (Sternbach, 1979), pero no fueron sistemáticamente evaluadas sino a partir de 20 años después. El primer componente farmacológicamente activo de esta serie fue el clorodiazepóxido, con propiedades miorelajantes y sedantes, probadas en animales, y ansiolíticas, cuando se administró a pacientes con esquizofrenia crónica, aunque no alteró sus rasgos psicóticos; se evaluó ampliamente en pacientes ansiosos y fue comercializado en 1960 con el nombre de *Librium* (Ananth, 1987; Haefely y Möhler, 1983; Jacqmin y Lesne, 1985; Lader, 1980). Desde entonces, se han agregado diversos análogos que se clasifican en cuatro grupos farmacológicos, dependiendo del radical que se adhiera a la estructura básica, la cual, en la mayoría de estos compuestos tiene átomos de nitrógeno en las porciones 1 y 4 del anillo heterocíclico:

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 bioconjugación en el hígado, lo cual da como resultado productos sin actividad farmacológica. El radical 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 de acción corta, aún cuando son biotransformadas por conjugación y pueden tener metabolitos activos, también de acción corta. Se caracterizan porque a la estructura básica se une el anillo triazolo, un anillo heterocíclico de 5 miembros.

Como puede notarse, la variedad de clases bioquímicas de los compuestos benzodiazepínicos es tan amplia como su frecuente prescripción en la práctica clínica ³, por el espectro de actividad que exhiben; más aún, existe una porción considerable de la población que incrementa su uso por medio de la automedicación, por lo que se han considerado como fármacos de abuso (Fármacos de Abuso, 1976).

La teoría prevalectante respecto a su farmacodinamia es que muestran prácticamente el mismo espectro de actividad; todos los derivados parecen tener como sitio de unión al mismo tipo de receptores, con los cuales establecen interacciones selectivas en sus diversas porciones; se sugiere que tal interacción molecular tiene significados funcionales diversos (Mendelson, 1985). En contraste, las BZD comercialmente disponibles difieren ampliamente en sus propiedades farmacocinéticas, lo

³ Se estima que aproximadamente 500 millones de seres humanos han usado algún compuesto benzodiazepínico cuando menos una vez (Ayd, 1980), aunque es más común su uso prolongado (Lader, 1987); asimismo, se estima que de 25.6 millones de prescripciones hipnóticas en E. U., 13.6 millones son de BZD (McCarley, 1982).

cual permite su clasificación farmacológica en los grupos ya mencionados, así como su prescripción clínica de manera más racional (De la Fuente, 1981; 1983). Por tanto, es importante comprender los principales detalles farmacocinéticos y farmacodinámicos de las sustancias; coloquialmente hablando, conocer los efectos recíprocos que ocurren en la unidad organismo-droga. En primer lugar, se presentarán los conceptos generales que se aplican a las BZD en general, para proseguir con los dos compuestos que se estudian en el presente trabajo.

2.2 Farmacocinética.

2.2.1 Absorción.

Cuando las drogas se administran por vía oral, la absorción comienza desde el principio hasta la terminación del tracto gastrointestinal. Generalmente, las BZD se absorben de manera rápida y completa (Lader, 1980). Todas se unen a la molécula de albúmina plasmática humana y a las glicoproteínas; el sitio de enlace es estereoespecífico (De la Fuente, 1981; Lader, 1980).

La absorción en el estómago y el yeyuno es la más importante, pero el sitio de mayor absorción depende de las propiedades químicas de cada droga. La absorción gástrica se favorece con un estómago vacío, ya que la droga hace contacto sin dificultad con las paredes, mientras que un estómago ocupado en exceso puede posponer la absorción (Lader, 1980). La tasa de absorción se afecta por la formulación farmacéutica de la sustancia (p. ej. tabletas, cápsulas,

suspensión, supositorios), debido a que primero debe ser liberada de su cubierta antes de que sea posible tal absorción (Breimer, 1986).

La absorción también depende de la liposolubilidad de la droga, y las drogas psicotrópicas son bien absorbidas debido a que son altamente liposolubles, factor importante si se considera que el cerebro es un tejido con altas densidades de lípidos y, por otro lado, que mientras mayor sea la tasa de absorción, el inicio de acción de la droga será más rápido y de duración limitada, con dosis relativamente bajas (Lader, 1980).

2.2.2 *Distribución.*

Aunque no se ha encontrado una clara relación entre sus concentraciones plasmáticas y sus efectos clínicos (Greenblatt, Divoll, Abernethy y Shader, 1982; Ellinwood, Nikaido, Heatherly y Bjornsson, 1987; Rickels, 1985), se sabe que las BZD pasan con relativa facilidad la barrera hematoencefálica y se captan en un gran porcentaje y de manera rápida dentro de la sustancia gris del cerebro, donde se difunden lentamente debido a que las concentraciones de droga libre (no unida), que determinan su tasa de difusión, son bajas (Breimer, 1986; Lader, 1980).

Por otra parte, las drogas hipoliposolubles se excretan por el riñón sin ser modificadas; las altamente liposolubles, sin embargo, se difunden fácilmente a lo largo de las membranas del cuerpo y se reabsorben por difusión desde el filtrado glomerular en el riñón (Lader, 1980).

Mientras tanto, referente a la saturación de esta difusión, se requieren de 4 a 5 vidas medias para una concentración corporal estable, en la cual la cantidad de droga eliminada por unidad de tiempo iguale a la cantidad de droga proporcionada. Esto sugiere prestar atención al intervalo entre las dosis bajo administraciones repetidas, sobre todo de drogas con vidas medias mayores de 24 hrs., con las cuales se puede observar que los metabolitos activos desarrollan una vida media más prolongada que su precursor (Lader, 1980, 1987; Ananth, 1987; Breimer, 1979).

Adicionalmente, la farmacocinética de algunas drogas se complica por la circulación enterohepática. La presencia de la droga en forma libre o de sus metabolitos en las heces, sugiere una secreción hepática biliar (De la Fuente, 1981).

2.2.3 Metabolismo.

En cuanto a la transformación, es una forma de metabolismo hepático y tiene dos fases: una preparatoria (oxidación, reducción e hidrólisis), y otra sintética (conjugación). La primera es una biotransformación lenta, donde la oxidación es la forma más común de metabolismo, mientras que la reducción y la hidrólisis son poco usuales. Se producen metabolitos activos que convierten a las BZD en fármacos de acción prolongada. Por otra parte, la conjugación consiste en el acoplamiento de moléculas tales como ácidos glucurónicos, radicales acetil y sulfatos para formar glucuronatos, metabolitos menos liposolubles -por tanto, productos farmacológicamente

inactivos- y mas fácilmente excretables. Las BZD que son conjugadas sufren una biotransformación rápida, por lo que desde el punto de vista bioquímico se consideran como fármacos de acción corta a intermedia (De la Fuente, 1983; Lader, 1980; Rickels, 1985).

2.2.4 Eliminación.

Las sustancias altamente liposolubles tienen una baja tasa de eliminación renal. Para ser eliminadas, deben ser metabolizadas a sus derivados, que son más polares, es decir, más solubles en agua y menos en lípidos. Este proceso no es una "desintoxicación", ya que el metabolito puede ser más activo que su originador (Lader, 1980). La mayor parte de las sustancias posee un grupo hidroxilo incorporado a su molécula, lo que permite un rápido acoplamiento con ácido glucurónico o sulfato. A través de este ensamble, se inactivan farmacológicamente y se vuelven solubles en agua, por lo cual se excretan rápidamente en la orina. Otra forma de eliminación es precedida por la desmetilación, que es una fase relativamente lenta; la subsecuente hidroxilación es aún más lenta, de modo que durante la administración crónica, el metabolito activo (p. ej. el desmetildiazepam, en el caso del diazepam), se acumula en mayor grado que el compuesto original. Una vez formados los metabolitos hidroxilados, se conjugan y se excretan rápidamente (Breimer, 1986).

Diariamente se filtran 190 litros de agua en plasma a través de los glomérulos, pero aproximadamente se reabsorben 1.5 litros. Sólo pueden filtrarse las drogas disueltas en el

plasma, mientras que las drogas liposolubles se reabsorben debido a su retrodifusión tubular (Lader, 1980), hasta que sufren su transformación final para ser eliminadas. De hecho, las BZD raramente se excretan en la orina en un estado no modificado (Breimer, 1986).

Por otra parte, existen variaciones individuales en la eliminación de una BZD, por diferencias determinadas genéticamente en las enzimas metabólicas (Breimer, 1986); por tanto, no se puede estipular rigidamente la vida media que tiene una droga en horas.

En términos farmacológicos, la tasa de absorción de la droga y el grado de su distribución determinan de manera importante el inicio y la duración de su acción clínica, respectivamente, mientras que la vida media, junto con la biotransformación, determinan su acumulación, principalmente durante el tiempo que se emplean crónicamente (Greenblatt y col., 1982; Hindmarch, 1984; Rickels, 1985).

2.2.5 Perfil farmacocinético del Diazepam y del Lorazepam.

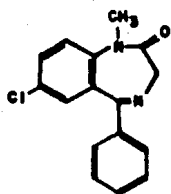
Como ya se ha mencionado, las BZD poseen más similitudes farmacológicas y clínicas que diferencias y son usualmente efectivas en una cantidad enorme de aplicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas (cfr. Rickels, 1985). Sin embargo, difieren en términos farmacocinéticos. A continuación, se realizan algunas acotaciones sobre tales diferencias, centrándonos en el *Diazepam* (DH) y el *Lorazepam* (LM), las cuales ya han sido bosquejadas en los apartados

anteriores.

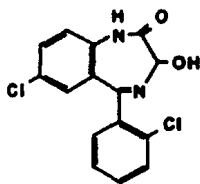
El metabolismo del *DH* sigue una fase rápida (vida media: 7-10 hrs.) y otra lenta (vida media: 2-6 días). Durante la primera, es transformado a *N-desmetidiazepam* -llamado algunas veces *Nordiazepam*, (*NDH*)-, el cual, en la siguiente fase es metabolizado lentamente y aparece en la orina en forma de metabolitos conjugados hasta 24-36 hrs. después de la primera dosis, incrementando rápidamente sus niveles hasta aproximarse a los del *DH*. Los metabolitos del *DH* son los mayormente estudiados y algunos son comercializados como drogas separadas. Con la administración repetida diariamente durante varios días (crónica), ocurre una acumulación a niveles estables relativamente altos de *DH* y de *NDH*. Si se descontinúa la droga, el metabolito persiste en la sangre más tiempo que el *DH*.

En cuanto al *LH*, su principal característica farmacocinética es que se excreta en forma de glucuronatos directamente, sin transcurrir por fases previas, y aparece en mayor proporción en la orina (dos tercios de la droga), mientras que las heces contienen una pequeña cantidad (un tercio) de droga no modificada.

La estructura química de ambas *BZD* se muestra en la Fig. 2, y en la Tabla 1 se concentran sus propiedades farmacocinéticas en forma sumaria. Es menester aclarar que tal información proviene de la totalidad de las fuentes consultadas en este apartado, y ha sido recopilada y adaptada en la Tabla para permitir un contraste global entre las drogas en estudio.



DIAZEPAM (VALIUM)



LORAZEPAM (ATIVAN)

Fig. 2 Estructura química del *Diazepam* y del *Lorazepam*.

TABLA 1. Perfil farmacocinético de las sustancias
empleadas en este estudio.

	Diazepam	Lorazepam
Absorción	rápida, por vía oral dentro de la 1a. hr.	lenta-intermedia, dentro de las pri- meras 5 hrs.
Pico plasmático	2 hrs.	2-4 hrs.
Volumen de distribución	amplio; 1.5-3.0 l/kg	intermedio; 0.75-1.5 l/kg
Metabolismo	oxidación	glucurononjugación
Vida media de eliminación	prolongada, gradual 14-100 hrs.	rápida-intermedia 6-24 hrs.
Grado de acumulación	amplio	intermedio
Metabolito activo	N-desmetildiazepam	Ninguno
Tasa de absorción del metabolito	lenta	---
Vida media del metabolito activo	72-92 hrs.	---
Inducción de su propio metabolismo	Si	No
Ingreso central (dosis oral)	rápido	lento
Área de distrib. de- pués del ingreso central (dosis únicas)	Se redistribuye am- pliamente en los te- jidos periféricos, con un rápido decre- mento de la alta concentración inicial en el SNC.	Distribución periférica más limitada, con man- tenimiento de las con- centraciones en el SNC terapéuticamente efec- tivas por largo tiempo.

(Continúa)

TABLA 1. (Continuación)

	Diazepam	Lorazepam
Efectos sobre la vida media por:		
a) la edad	postnatal: muy larga (80 hrs.) un año: intermedia (15-20 hrs.) vejez: larga (60-70 hrs.)	No se aprecian cambios importantes
b) el sexo	Para estas sustancias no se han encontrado cambios pero si para el clordiazepóxido: su vida media es mas larga en las mujeres.	
c) insuficiencia:		
i) renal	poco o ningún cambio clinicamente significativo	
ii) hepática	decrementa su conversión enzimática	Ninguno
d) alimentos, antiácidos	Posponen su absorción gastrointestinal	
e) etanol	Las desplaza del sitio de unión, provocando una mayor concentración	
Rango terapéutico	5-30 mg/día	2-6 mg/día

2.3 Farmacodinamia.

Desde su descubrimiento, el mecanismo de acción de las BZD ha despertado un vivo interés; su fijación en sitios bioquímicamente específicos es la base para sus acciones a nivel central, los cuales sugieren modificaciones de la síntesis, liberación y recaptación de neurotransmisores tales como las monoaminas, la adenosina, la acetilcolina y el GABA. Las líneas siguientes tienen como propósito reseñar brevemente

algunas evidencias respecto a los mecanismos moleculares de acción de estas sustancias y algunas de sus implicaciones clínicas.

2.3.1 Receptores y sitios de unión (aceptores) de las BZD.

2.3.1.1 Identificación y ubicación.

Squires y Braestrup (1977), Möhler y Okada (1977) y Braestrup y Squires (1978) emplearon diazepam tritidado *in vitro* y demostraron la existencia de receptores de alta afinidad para las BZD, saturables y estereoselectivos en el SNC. Existen sitios de unión en varios tejidos periféricos -incluyendo el riñón, las células peritoneales y cardíacas y las plaquetas sanguíneas-, los cuales poseen, sin embargo, una alta afinidad para una BZD centralmente inactiva, el Ro 05-4864 (Tallman, 1982). Con base en estas diferencias, tales sitios han sido agrupados en dos tipos generales (*vid. infra*).

Se han caracterizado receptores y sitios de unión en el cobayo (Mestre, Carriot, Belin, Uzan, Renault, Dubroeuq, Gueremy y Le Fur, 1984); en la rata (Basile, Paul y Skolnick, 1985; Beaumont, Healy y Fanestil, 1984; Rago, Kivvet, Harro y Allikmets, 1986; Porceddu, Corda, Sanna y Biggio, 1985; Rothe, Schliebs y Bigl, 1985; Sato y Neale, 1987; Sweetnam y Tallman, 1986; Tietz, Chiu y Rosenberg, 1985; Tietz, Rosenberg y Chiu, 1986); en los ratones (Goeders y Kuhar, 1985); en el gato, el buey y el humano (*postmortem*) (Richards, Schoch, Haring, Takacs y Mohler, 1987; Trifiletti y Snyder, 1985). Algunos de estos estudios se han realizado mediante tomografías por emisión de positrones, un sistema computarizado de detección

externa que se sugiere utilizar para el estudio extremadamente específico de los receptores de *BZD in vivo* (Susuki, Inoue, Hashimoto, Yamasaki, Kuchiki y Tamate, 1985). Con este sistema, se han descrito receptores tanto en el *Papio papio* (Hantraye, Broulliet, Chavoix, Guibert, De la Sayette, Naquet y Maziere, 1987), como en el humano, junto con otras técnicas autoradiográficas y farmacológicas (Fares y Gavish, 1986; Faull y Villiger, 1986; Faull, Villiger y Holford, 1987; Montaldo, Serra, Concas, Corda, Mele y Biggio, 1984; Persson, Ehrin, Eriksson, Farde, Hedstrom, Litton, Mindus y Sedvall, 1985).

Filogenéticamente, se ha descrito que estos receptores aparecen tardíamente en la escala evolutiva (Bolgar, Weissman, Lueddens, Basile, Mantione, Barret, Witkin, Paul y Skolnick, 1985; Hebebrand, Friedl, Breidenbach y Propping, 1987), lo cual parece reproducirse al observar la baja densidad de los receptores en las regiones cerebrales filogenéticamente más antiguas, comparadas con las más recientes (*vid. infra*).

Por otro lado, desde el punto de vista ontogénico, el cuerpo de evidencias sugiere que las diferentes estructuras cerebrales llegan a ser el blanco de la acción de las *BZD* en fases distintas del desarrollo individual, siendo más pronunciados sus efectos en las etapas tempranas (Fares, Weizman, Zlotogorski y Gavish, 1987; Garret y Tabakoff, 1985; Smith y Gallager, 1987).

Los sitios que captan a las *BZD* se han dividido en dos grupos generales:

Centrales. Son receptores que se localizan con mayor densidad en la corteza cerebral, las estructuras límbicas y el cerebelo, y en menor densidad en el tálamo, el puente y la médula (Möhler, Okada, Heits y Ulrich, 1978; Richards y Möhler, 1984).

Periféricos. Este tipo de sitios de unión, que también están presentes en el SNC, se localizan principalmente en la glía (Richards y Möhler, 1984), y se pueden considerar más como aceptores que como receptores, en vista de su irrelevancia farmacológica para los efectos centrales de las BZD (Pieri, 1986; Richards, Möhler y Haefely, 1982).

Se ha señalado un tercer tipo de sitios de unión, de menor afinidad, aparentemente relacionados con un sistema pro-teínico cerebral (Tallman y Gallager, 1985); sin embargo, la localización y función de tales sitios son oscuros.

Por medio de la electromicroscopía, se ha demostrado que los receptores neuronales para las BZD se encuentran en las áreas de contactos sinápticos gabaérgicos (Richards y Möhler, 1984), evidencia que tiende un puente entre los hallazgos electrofisiológicos que asocian a las BZD con la transmisión gabaérgica, y los planteamientos bioquímicos que sugieren que tales sustancias potencian el acoplamiento entre los receptores de GABA y sus ionóforos de cloro (Mendelson, 1985). Empleando esta misma técnica, junto con lesiones experimentales, Lo, Nichoff, Kuhar y Snyder (1983) demostraron que algunos receptores tienen una localización preferentemente

presináptica, mientras que Tietz y col. (1985) han reportado su localización tanto pre como postsináptica.

Esta línea de evidencias apunta en dirección al apoyo de los planteamientos según los cuales debe resolverse si esta aparente heterogeneidad se debe a la existencia de varios receptores, a conformaciones diferentes de un mismo receptor, o a alguna combinación compleja de ambas posibilidades (Jacqmin y Lesne, 1985; Biggio, Serra, Coneas, Mele, Montaldo y Corda, 1984; Sieghart, 1985; Tallman y Gallager, 1985).

Mientras tanto, aunque el mecanismo bioquímico no se ha determinado completamente, un modelo de acción de las BZD ampliamente aceptado es aquél que considera a su receptor involucrado en un complejo supramolecular, inmerso en el sistema gabaérgico.

2.3.2 Mecanismo de acción de las BZD.

2.3.2.1 El complejo supramolecular receptor de GABA-receptor de BZD-ionóforo de cloro.

La mayor parte de las acciones moleculares de las sustancias en cuestión, son atribuidas a su desempeño como sinergistas en los mecanismos neurales implicados en la potenciación de la inhibición pre y postsináptica mediada por GABA (Bloom, 1977; Snyder y col., 1977).

La exposición constante a BZD afecta el mecanismo natural de retroalimentación de la liberación del GABA, lo que resulta en una disminución de su producción o liberación (Scharf y Feil, 1983). Sin embargo, las BZD requieren

la presencia de transmisiones gabaérgicas funcionales para mostrar su acción: cuando el contenido de GABA se reduce más del 40%, la acción de las BZD se reduce dramáticamente (Costa y Guidotti, 1979; Costa, Corda y Guidotti, 1983).

Todos los receptores de las BZD de tipo central parecen estar acoplados -estructural y funcionalmente- a receptores de GABA y canales de cloro (ionóforos de Cl⁻), para formar un complejo supramolecular; lo inverso parece no ser cierto, es decir, que todos los receptores centrales de GABA estén acoplados con receptores de BZD (Haefely, 1984).

El modelo que permite unificar tales interacciones, comprende una proteína tetramérica formada por cuatro protómeros (subunidades) muy similares, delimitada en el centro por un canal anión. Cada subunidad posee tres elementos con diferentes funciones: un ionóforo de Cl⁻, como efector/transductor; otro, receptor de GABA, con la función de reconocimiento del neurotransmisor, que induce cambios en la conformación del ionóforo; y otro más, que capta a las BZD, con funciones de modulación alostérica del acoplamiento receptor de GABA-ionóforo de Cl⁻. El probable modulador alostérico endógeno (ligando) de estas interacciones moleculares, puede ser una proteína ácida termoestable, la cual modifica indirectamente la conformación de la organización supramolecular del sitio de reconocimiento en el receptor de GABA (cambiando su afinidad al neurotransmisor), mediante un proceso de activación o inhibición acoplado a la función de los receptores centrales

de BZD (Pieri, 1986). Por otra parte, puede existir un ligando para el sitio de unión periférico, pero hace falta aislar y caracterizar a tal componente (Gavish y Fares, 1985).

Cuando el GABA se une a su sitio de reconocimiento, el ionóforo de Cl se abre permitiendo una redistribución a lo largo de la membrana de acuerdo al gradiente de concentración (cambios en la conductancia al Cl), mediado por GABA. Aunque se reconoce la independencia entre el receptor de BZD y el ionóforo, se sugiere que no puede excluirse una modificación del acoplamiento entre ambas unidades del complejo receptor en consecuencia al cambio alostérico en el sitio de reconocimiento de GABA.

En términos generales, esta unidad puede existir bajo diferentes conformaciones, dependiendo del *quantum* y naturaleza del ligando disponible en el receptor. Los arreglos posibles de este complejo son:

a) *En reposo*.- el receptor de GABA presenta un estado de baja afinidad y el ionóforo se encuentra cerrado;

b) *Estimulación del receptor de GABA*.- el ionóforo se abre;

c) *Estimulación del receptor de BZD*.- la afinidad del receptor de GABA se incrementa;

d) *Estimulación del receptor de GABA y de BZD*.- la afinidad de ambos sitios se incrementa, a la vez que el ionóforo se abre;

e) *Bloqueo del ionóforo*.- se antagonizan las acciones del GABA en las sinapsis y se bloquea la acción facilitato-

ria de las BZD sobre la transmisión gabaérgica.

El desarrollo teórico y experimental reseñado en las líneas anteriores, ha sido revisado y ampliado conceptual y experimentalmente de manera extensa por diversos autores, de cuyas aportaciones se ha recopilado la información sobre este particular (cfr. Costa y Guidotti, 1979; Dingenmanse y Breimer, 1984; Gallager, 1982; Haefely y Möhler, 1983; Jacqmin y Lesne, 1985; Lader, 1980; Mendelson, 1985; Olsen, 1982; Pieri, 1986; Richards y Möhler, 1984; Tallman, 1982), especialmente por su relación con el sistema gabaérgico. De hecho, no es sino por el descubrimiento de los receptores de las BZD que se han podido esclarecer los detalles de naturaleza supramolecular de la unidad reguladora el receptor de GABA (Costa y Guidotti, 1979; Tallman y Gallager, 1985).

Sin embargo, debe asumirse con prudencia una explicación monolítica de las acciones de las BZD a través de una sola substancia neurotransmisora, puesto que deben reconocerse las posibles interacciones con otros sistemas neuroquímicos y los variados sentidos funcionales que esto adquiere.

2.3.2.2 Acción de las BZD sobre las monoaminas del SNC.

La tasa de síntesis-liberación de las catecolaminas (NA y DA) disminuye de manera transitoria bajo el efecto de las BZD (Jacqmin y Lesne, 1985; Stein, Veluzzi y Wise, 1977); producen marcados decrementos en la actividad unitaria de las neuronas del rafe dorsal (Trulson, Preussler, Howell y Frede-

rickson, 1982) y decremantan la síntesis-liberación de 5-HT (McElroy, Feldman y Meyer, 1986; Stein y col., 1977).

2.3.2.3 Acción de las BZD sobre la adenosina del SNC.

La participación de este nucleótido al respecto se apoya en el postulado de que la adenosina se libera de manera continua o fásica como un neurotransmisor específico desde las terminales purinérgicas para actuar como un modulador inespecífico de la liberación presináptica de otros neurotransmisores (Jacqmin y Lesne, 1985; Stein y col., 1977). El mecanismo de acción de las BZD incluiría la inhibición de la recaptura celular de adenosina, aumentando así su efecto depresor sobre el disparo espontáneo de las neuronas corticales cerebrales (Phillis y Wu, 1982). Como hemos visto, se sabe que este no es el mecanismo fundamental por el cual actúan las BZD; sin embargo, algunos estudios en apoyo a esta idea no descartan la posibilidad de que exista una conexión entre los sitios aceptores de BZD y el transporte de adenosina, para constituir un mecanismo adicional que module los efectos de ciertos derivados benzodiazepínicos (Davies y Chou, 1984).

2.3.2.4 Acción de las BZD sobre la acetilcolina del SNC.

Las BZD inducen una depresión del sistema colinérgico (Rektor, Bryere, Silva-Barrat y Menini, 1986), reduciendo la tasa de disparo de las neuronas colinérgicas subcorticales, efectos los cuales, en parte, también son causados por el GABA, que induce secuencialmente una activación conductual y un incremento en la liberación de acetilcolina (AC), después una sincronización EEG y la reducción de AC, y

por último un fenómeno similar a un "rebote" en tales variables (Tanganelli, Bianchi y Beani, 1985).

2.3.2.5 Efectos terapéuticos y colaterales de las BZD.

Debido a las complejas interacciones de las neuronas en el SNC, aún aquellas neuronas que no están afectadas directamente en su funcionamiento por las BZD, pueden serlo de manera indirecta a través de una cascada de eventos inducida por la acción de los psicotrópicos en general, de manera que es poco probable que un mecanismo neural único pueda explicar todos los efectos clínicos de las BZD (De la Fuente, 1981; Haefely, 1978; Jacqmin y Lesne, 1985).

Así, las acciones de esta drogas son diversas. Aunque se sugiere la consulta de otros trabajos (cfr. Rickels, 1985), los reportes del grupo de Haefely (1978, 1983) describen algunos ejemplos: las BZD poseen propiedades anticonvulsivantes, debido a la potenciación gabaérgica; relajantes musculares, debido a la inhibición pre y postsináptica de la tasa de disparo de las células cerebelosas de Purkinje, lo cual desembocar en ataxia; ansiolíticas, por su acción sobre el sistema límbico (efecto también descrito por Schallek y Kuehn (1965), involucrando al hipocampo); sedantes, por el amortiguamiento de la excitabilidad del neuroeje, aparentemente a todos los niveles; y, por último, hipnóticas, al actuar sobre los sistemas neurotransmisores.

Otros efectos son la estimulación del apetito, involucrando al hipotálamo, aspectos revisados por Posadas y Rojas

(1984), y sus propiedades como antidepresivos, por su acción sobre los sistemas neurotransmisores mencionados, principalmente el monoaminérgico, y sobre el sistema límbico (Davison, Farquharson, Khan y Majid, 1985; Johnson, 1985; O'Connor, Earley y Leonard, 1985).

Por último, una serie de observaciones clínicas han mostrado que aquellos pacientes que han ingerido regularmente por tiempo prolongado estas sustancias, pueden experimentar síntomas de supresión después de suspender abruptamente su administración, aún si las venían ingiriendo en dosis médicamente prescritas (Winokur y Rickels, 1981; Winokur, Rickels, Greenblatt, Snyder y Schatz, 1980).

En general, puede decirse que algunas de las posibles dificultades después de la suspensión de un tratamiento prolongado con BZD, incluyen mialgias y problemas musculares, correspondientes a sus propiedades miorelajantes, excitación neurosensorial y convulsiones, por sus propiedades sedativas y anticonvulsivantes, e insomnio y ansiedad, debido a sus propiedades hipnóticas y ansiolíticas (Lagier, 1985).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. Efectos de las BZD sobre el sueño.

Cuando las dosis que se han ingerido no son excesivas, el efecto de numerosos agentes farmacológicos, incluyendo estas sustancias, es totalmente reversible, lo cual permite, dentro de los límites de su toxicidad, estudiarlos en el hombre y efectuar comparaciones con los hallazgos en la investigación con

animales.

La sensibilidad del sueño a un amplio número de drogas constituye una de las razones principales por las cuales se considera una herramienta útil para la investigación funcional del Sistema Nervioso Central y para observar ciertos efectos de las drogas psicotrópicas (Gaillard, 1984).

Con respecto a los efectos de las BZD sobre el sueño, se han encontrado modificaciones somnográficas diferenciales inducidas por su administración en forma aguda o prolongada. En general, se evidencian incrementos en el tiempo total de sueño (Chambers, Jefferson y Ruddick, 1978; Gaillard, 1984; Nicholson, Stone y Pascoe, 1980; Posadas y Rojas, 1984; Spinweber y Johnson, 1982), en la duración total de la fase 2 (Fawcett y Kravitz, 1982; Gaillard, 1984; Nicholson y col., 1980; Spinweber y Johnson, 1982), en la latencia del sueño MOR (Gaillard, 1984; Nicholson y col., 1980), en la latencia para despertar (Gaillard, 1984) y en la eficiencia de sueño (Nicholson y Stone, 1983; Spinweber y Johnson, 1982). Con respecto a la fase 2 en particular, se modifica no sólo en su proporción sino también en sus características poligráficas: los husos son muy largos y abundantes (Gaillard, 1984; Spinweber y Johnson, 1982), mientras que los complejos K y las ondas lentas están disminuidas o casi totalmente suprimidas (Gaillard, 1984). Durante la primera noche de administración, estas variaciones en el SOL parece depender de las dosis empleadas y la noche de observación, entre otros factores, ya que mientras se describe

un incremento en este tipo de sueño por la acción de las *BZD* - principalmente en la fase 3 (Nicholson y Stone, 1983) - , otros estudios indican que tal incremento es transitorio en tanto la fase 4 se encuentra en franco declive, y no es sino hasta la noche siguiente o bajo una administración crónica cuando el SOL se decremanta o llega a desaparecer (Gaillard, 1984; Nicholson y Stone, 1983; Spinweber y Johnson, 1982), efecto directamente dependiente de la dosis observado también en los gatos (Griazude, Chen y Radulovacki, 1979). Asimismo, se han reportado decrementos en el tiempo total o en el porcentaje de vigilia (Gaillard, 1984; Spinweber y Johnson, 1982), en la cantidad de despertares nocturnos (Gaillard, 1984; Johns, 1975), en la latencia de sueño (Fawcett y Kravitz, 1982; Gaillard, 1984; Subhan, Harrison y Hindmarch, 1986), en el tiempo total o en el porcentaje de fase 1 (Borbely, Mattmann, Loeffe, Strauch y Lehmann, 1985; Fawcett y Kravitz, 1982), en el tiempo total o en el porcentaje de sueño MOR (Borbely y col., 1985; Gaillard, 1984; Nicholson y Stone, 1983; Spinweber y Johnson, 1982; Tietz, Roth, Zorick, Piccione y Kramer, 1981) y en el número de cambios de fase (Borbely y col., 1985). Existen divergencias entre el sueño MOR y las fases 3 y 4 en cuanto a su evolución bajo *BZD*: el primero es rápidamente disminuido, pero se recupera al día siguiente de la administración de la substancia, mientras que las fases 3 y 4 permanecen deprimidas más tiempo (Gaillard, 1984). Otros hallazgos sugieren que tales modificaciones dependen de la naturaleza de la substancia empleada, ya que, a diferencia de los hipnóticos de acción corta con vidas medias de 10 hrs., los hipnóticos de

acción prolongada cuya vida media alcanza hasta 100 hrs. producen una supresión del sueño delta y del sueño MOR, que persiste aún durante el período de supresión de la droga (Roth y col., 1980). Otra modificación importante es el incremento de la vigilia que se observa al suspender la ingestión de BZD, fenómeno descrito como *rebote de vigilia* (Bixler, Kales, Jacoby, Soldatos y Vela-Bueno, 1984).

De esta manera, las alteraciones inducidas por la acción de las BZD desorganizan el sueño no sólo durante la administración de la droga, sino aún durante su eliminación.

No obstante la diversidad de estudios, se requiere de mayor información que permita evaluar los efectos inmediatos de las BZD sobre el sueño cuando éstas varían en sus propiedades farmacocinéticas, como es el caso del diazepam y el lorazepam, y conocer por cuánto tiempo persisten después de suspender abruptamente su administración prolongada en el ser humano, enfatizando la necesidad de comprender las relaciones neurodinámicas subyacentes a los efectos que se pretenden estudiar y en las cuales el GABA parece desempeñar un papel preponderante, en vista de su trascendencia para el conocimiento integrado de la naturaleza del sueño, los mecanismos de acción de las BZD y la interrelación de ambos dominios desde perspectivas tanto básicas como clínicas. De este modo, es atractivo suponer que tal estado de cosas podría beneficiarse de una aproximación neurobiológica que relacione los ha-

hallazgos obtenidos tanto a través del estudio psicofisiológico del sueño como por la metodología de los ensayos psicofarmacológicos, una forma de abordaje del problema como la que se pretende mostrar con este trabajo.

IV. HIPOTESIS.

Resulta interesante notar que el estudio paralelo de los mecanismos cerebrales del sueño y de la acción de las *BZD*, parece sugerir una extensa distribución de los circuitos involucrados en la explicación de ambos. Más aún, esta característica estructural común (la amplia difusión del sistema), encuentra una contraparte funcional en la que destaca la participación del *GABA* como importante mediador de la mayor parte de las sinapsis en el SNC. No obstante, la intervención del *GABA* en los mecanismos del sueño no se encuentra tan documentada como lo es para la farmacodinamia de las *BZD*, aún cuando una de sus propiedades bien conocidas es su relación con los procesos hipnógenos. Nuestra principal suposición al respecto es que si las *BZD* producen su acción al potenciar alostéricamente las sinapsis gabaérgicas, entonces algunos de sus efectos sobre la organización del sueño se encuentran mediados por el *GABA* como neurotransmisor, lo cual puede ser una evidencia de la participación decisiva de tal substancia endógena en algunos de los procesos neurofisiológicos del sueño natural.

V. OBJETIVOS.

En este laboratorio, la investigación se ha orientado al estudio psicofisiológico del sueño y de la atención en el

hombre bajo la acción de algunos derivados benzodiazepínicos (Fernández-Guardiola, Jurado y Solís, 1978, 1981; Fernández-Guardiola, Jurado y Aguilar-Jiménez, 1984).

Con el presente trabajo, nos proponemos caracterizar las modificaciones del perfil del sueño humano originadas por la administración prolongada, y la subsecuente suspensión abrupta, de dos BZD con diferentes características farmacocinéticas (diazepam y lorazepam) a sujetos sanos, con la intención de proporcionar evidencia sobre la participación directa del GABA como un factor importante que correlaciona a las variaciones en la organización del sueño con la acción de estos psicofármacos.

VI. METODO

1. *Sujetos.*

De una población estudiantil universitaria, se seleccionaron secuencialmente, de manera no aleatoria, 8 sujetos de sexo masculino, voluntarios sanos entre 20 y 24 años de edad (\bar{X} = 22.6; S = 1.5). El rango de edad estipulado para reclutar a los voluntarios fué de 20 a 30 años, por el hecho de que en este lapso el sueño se encuentra ontogénicamente estabilizado (Gaillard, 1979; Johns, 1975; Roffwarg, Muzio y Dement, 1966).

Mediante una entrevista previa al estudio, los voluntarios fueron enterados de la naturaleza del mismo -excepto las restricciones impuestas por el diseño empleado -, y se determinó su inclusión en los experimentos. Los candidatos debían carecer de alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, antecedentes de

padecimientos crónicos, especialmente de enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, psiquiátricas o trastornos del sueño. Asimismo, fueron descartados quienes estaban bajo tratamiento farmacológico de cualquier índole. En caso de que fueran fumadores, bebedores crónicos de café, o ambos casos, se les pidió que moderaran su consumo y se les indicó no ingerir bebidas con contenido etílico, así como también que procuraran no modificar su horario de sueño con la intención de controlar en la medida de lo posible variaciones circadianas durante su participación en el estudio. Finalmente, se acordó con cada uno de los voluntarios firmar su consentimiento por escrito, en el cual se comprometían a cumplir con las condiciones del estudio, a cuyo término fueron económicamente gratificados.

2. Aparatos.

Los registros polisomnográficos se obtuvieron con un electroencefalógrafo Beckman (Mod. Accutrace) ubicado, junto con un circuito cerrado de televisión, de manera contigua a una cámara especialmente adaptada (aislada eléctricamente y sonooamortiguada) dentro de la cual los sujetos permanecieron en posición supina sobre una cama de hospital. Si lo deseaban, los sujetos podían comunicarse en cualquier momento de la noche mediante un *interfon* con los experimentadores, quienes permanecieron en el área de registro.

3. Diseño.

Puesto que el principal interés de la investigación se dirigió a ponderar las comparaciones entre los tratamientos,

las condiciones experimentales se arreglaron de acuerdo a una versión del diseño de *bloques aleatorizados* (Cochran y Cox, 1971; Kirk, 1968; Thornby, 1976), mediante el cual cada sujeto (o *bloque*) recibió todos los tratamientos en una secuencia aleatoria, como método insesgado para afrontar la posibilidad de los efectos de posición. Los fármacos estudiados fueron el *Diazepam* (DM; Valium[®], 5.0 mg. por toma) y el *Lorazepam* (LM; Ativan[®], 1.0 mg. por toma), además de un *Placebo* (P), contenidos separadamente, previa codificación, en cápsulas con idénticas características físicas. Cada substancia se administró por vía oral dos veces al día (10.00 AM; 22.00 PM), durante 7 días consecutivos, bajo la estrategia del *doblo ciego*. Para evitar efectos de acarreo, se insertó un periodo de recuperación y lavado de 7 días, posterior a la administración de cada substancia, considerado como postratamiento.

El periodo de estudio consistió de 42 días de observación por unidad experimental, de los cuales cada sujeto asistió al laboratorio en 19 ocasiones, en que se realizaron los estudios polisomnográficos de toda la noche. El primer bloque de noches de estudio consistió de 3 noches de habituación a la situación experimental y una cuarta consecutiva considerada como registro control (*noches 1-4*); la administración de la substancia correspondiente comenzó a la mañana siguiente, durante 7 días (*noches 5-11*), de los cuales 5 durmieron en su casa (*noches 5-9*), y regresaron a dormir al laboratorio al 6o. día (*noche 10*) con el fin de rehabilitarse, para conti-

nuar con una serie de 4 estudios de sueño (noches 11-14); el último día del tratamiento (noche 11) y los primeros 3 días de postratamiento (noches 12-14). En consecuencia, los 4 días restantes de lavado (noches 15-18) y 5 de los 7 de impregnación con otra sustancia (noches 19-23), los sujetos durmieron en su casa, para regresar nuevamente al laboratorio y comenzar otra serie similar a la descrita, así sucesivamente hasta finalizar con todas las sustancias. El arreglo total quedó conformado de la siguiente manera:

NOCHE	CONDICION	SITIO
1 - 3	Habitación	Laboratorio
4	Registro de control	Laboratorio
5 - 9	Impregnación	Hogar
10	Impregnación; rehabilitación	Laboratorio
11	Impregnación; registro	Laboratorio
12 - 14	Lavado; registro	Laboratorio
15 - 18	Lavado	Hogar
19 - 23	Impregnación	Hogar
24	Impregnación; rehabilitación	Laboratorio
25	Impregnación; registro	Laboratorio
26 - 28	Lavado; registro	Laboratorio
29 - 32	Lavado	Hogar
33 - 37	Impregnación	Hogar
38	Impregnación; rehabilitación	Laboratorio
39	Impregnación; registro	Laboratorio
40 - 42	Lavado; registro	Laboratorio

4. Procedimiento.

Con el fin de agilizar los registros, la asistencia de los voluntarios al laboratorio se organizó de manera que los estudios se realizaran en forma intercalada, conservando la secuencia descrita con anterioridad. Los sujetos se reportaron al laboratorio a las 9.30 hrs. de acuerdo con las noches previamente programadas; a las 22.00 hrs. ingirieron la substancia correspondiente, si era el caso, y se les colocaron los electrodos para el registro EEG en las derivaciones C3-01, C4-02, 01-02 y C4-A1 del Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958), el EOG de ambos ojos y el EMG de los músculos de la barbilla, siguiendo los lineamientos estándares para el estudio del sueño en humanos (Rechtschaffen y Kales, 1968). La disposición de los cables de los electrodos les permitió moverse con libertad. Los sujetos permanecieron acostados dentro de la cámara de sueño para, posterior a la calibración rutinaria, obtener simultáneamente y en forma continua, desde las 23.00 hasta las 7.00 hrs. del día siguiente, el registro de la actividad eléctrica de las variables fisiológicas ya mencionadas. Al término del registro, los sujetos fueron despertados, en caso de no despertar espontáneamente, y se procedió a sacarlos de la cámara para retirar los electrodos.

Los polisomnogramas obtenidos fueron valorados visualmente por dos investigadores, de acuerdo a los criterios estandarizados (Rechtschaffen y Kales, 1968). Una vez analizados los trazos, se obtuvo el hipnograma respectivo, graficando en el eje vertical las distintas fases EEG identificadas (desde la vigilia hasta el sueño MOR), en función del tiempo (eje horizontal). Se elabo-

raron hipnogramas individuales y de coincidencia (sobreposición de los hipnogramas individuales) para cada situación experimental, incluyendo los valores del registro control.

Las principales variables consideradas fueron las siguientes:

1) *Tiempo Total de Sueño (TTS)*.- cantidad de sueño durante toda la noche de registro, resultado de la suma de los tiempos totales de cada fase de sueño;

2) *Tiempo Total de Vigilia (TTV)*.- suma de todos los periodos en que el sujeto permanece despierto a lo largo de la noche, exceptuando la vigilia inicial;

3) *Latencia de Sueño (LS)*.- cantidad de vigilia inicial; tiempo que transcurre entre el inicio del periodo de registro y la aparición del sueño, evidenciado electroencefalográficamente;

4) *Latencias de fase 2 (L2), de fase 3 (L3), de fase 4 (L4) y de fase MOR (LMOR)*.- tiempo que transcurre para que aparezca el primer episodio de cada fase a partir del momento en que el sujeto se ha dormido;

5) *Tiempos Totales de fase 1 (TT1), de fase 2 (TT2), de fase 3 (TT3), de fase 4 (TT4), de fase delta (TT3 + TT4; TTDELTA) y de fase MOR (TTMOR)*.- cantidad total de sueño ocupada por cada fase durante el TTS;

6) *Número de MOR (#MOR)*.- cantidad de episodios de sueño MOR durante toda la noche;

7) *Número de movimientos (#MT) y de movimientos con despertares concurrentes (#MTDESP)*.- Cantidad de movimientos

corporales amplios del sujeto que oscurecen en más de media época el trazo por artefactos debidos a tensión muscular o saturaciones de los amplificadores, y cantidad de artefactos oscurecedores del trazo inmediatamente seguidos de vigilia, respectivamente;

8) *Porcentajes de fase 1 (X1), de fase 2 (X2), de fase 3 (X3), de fase 4 (X4), de fase delta (XDELTA) y de fase MOR (XMOR).*- cocientes de distribución (Haber y Runyon, 1973) de cada fase de sueño en proporción al TTS;

9) *Eficiencia de Sueño (ES).*- proporción del TTS respecto al tiempo total del registro, en porcentaje.

5. *Análisis de los datos.*

Después de la valoración visual de los registros, se procedió a la cuantificación, en minutos, de cada fase de sueño para obtener los índices respectivos, como se describieron en el apartado anterior. La inspección visual de los polisomnogramas permitió la confirmación de los patrones EEG de normalidad de los sujetos que participaron en el estudio, como puede apreciarse por los valores de sus registros control (*vid. infra*). Sin embargo, debe señalarse que los investigadores fueron enterados de la hospitalización de uno de los voluntarios por haber presentado episodios psicóticos algún tiempo después de su participación en los experimentos. Al parecer, esto no guardó una relación causal con la investigación; aunque no habían antecedentes personales patológicos al respecto - criterio sin el cual el sujeto no podría haber sido seleccionado para la muestra -, una historia más detallada

reveló que existían antecedentes familiares bastante remotos como posible dato importante. A pesar de haber mostrado patrones polisomnográficos normales, los datos de este caso fueron excluidos del procesamiento posterior.

El análisis estadístico del modelo fijo expuesto se realizó anticipando como hipótesis de nulidad la equivalencia de efectos de los tratamientos - o de los periodos de observación -, probada al nivel alfa de 0.05 en todas las comparaciones. Los datos de los registros denominados de control no fueron incluidos en las pruebas, por tres razones principales: a) no fue una condición aleatorizada; b) no es válidamente comparable con los periodos que incluyen medicación (activa o inactiva); y c) no es relevante para los objetivos del estudio, que plantea contrastar los efectos de los tratamientos considerando a cada sustancia como un nivel de comparación formal. No obstante, los valores se tabularon y graficaron (con la designación de control) para ser consultados como referencia.

La metodología estadística incluyó varias pruebas de significancia, en función del contraste realizado. Se empleó como prueba global el análisis de varianza para el diseño de bloques al azar, con el fin de contrastar a las sustancias entre sí (*P vs DM vs LM*), en los distintos periodos de observación (*Tratamiento (T), Post-tratamientos (POST-T) 1 al 3*), para todas las variables, excepto las ordinales (#MOR, #MT, #MTDESP). Se recurrió al análisis de varianza con un criterio de clasificación considerando al periodo de observación (*T, POST-T 1 al 3*) como factor, para seguir el curso de

los efectos de una substancia, donde se pierde la aleatorización por bloques; las variables ordinales se analizaron con la prueba de Friedman y, finalmente, se empleó la prueba de Scheffé para las comparaciones múltiples, a fin de detectar las medias que produjeron las diferencias, cuando estas existieron y fueron indicadas por el análisis de varianza. El análisis fué automatizado, empleando las rutinas del paquete estadístico Statix (1985).

Siguiendo las sugerencias propuestas por Kirk (1958), algunas series de datos fueron transformadas antes de ser procesadas con el enfoque del análisis de varianza, a saber:

a) Los valores de las variables dependientes presentadas en proporciones sufrieron una transformación angular;

b) En los casos en que no existe alguna fase de sueño por efectos del tratamiento, la latencia de tal fase no se puede proporcionar como cero; en tal caso, se realizó una transformación recíproca.

Puesto que tales manipulaciones sólo permiten la normalización de los datos para su procesamiento posterior, sin alterar sus características esenciales, las tablas y gráficas se refieren a los datos originales respectivos, excepto para las transformadas recíprocas.

VI. RESULTADOS.

El análisis estadístico sugiere rechazar la hipótesis de nulidad en varios de los contrastes realizados. Para apreciar con mayor detalle las diferencias sugeridas entre algunas de las

medias obtenidas, es necesaria la inspección visual integrada de todas las tablas y figuras proporcionadas.

El TTS se decrementó en los 3 días de POST-T con LM, difiriendo significativamente del DM sólo en los primeros 2 días de POST-T (Tablas 4, 5 y 6, Fig. 3).

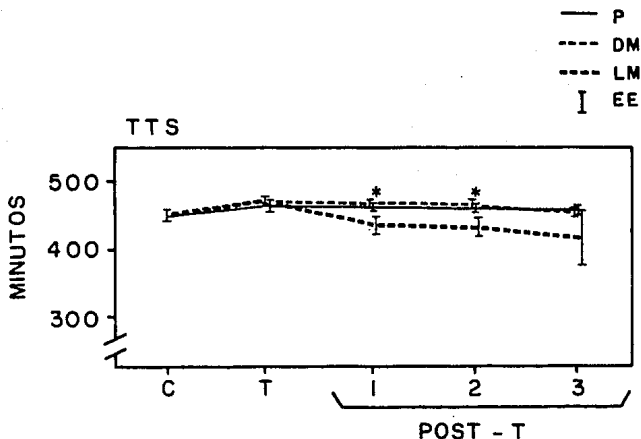


Fig. 3 Evolución del promedio (\pm error estándar, EE) del tiempo total de sueño (TTS) bajo los efectos del Placebo (P), Diazepam (DM) y Lorazepam (LM), durante el último día del tratamiento (T) y los 3 días siguientes (POST-T). El valor promedio del control (C) se incluye como referencia. * ($p < 0.05$, LM vs DM).

El LM incrementó el TTV al siguiente día de suspenderse el tratamiento, acumulándose este efecto al principio y al

final del periodo de sueño, en comparación con DM, que indujo esta alteración en menor proporción (Fig. 4, Tabla 4). El efecto del LM desapareció paulatinamente hasta el POST-T3, en que alcanzó valores cercanos a los del T (Tablas 3 y 6).

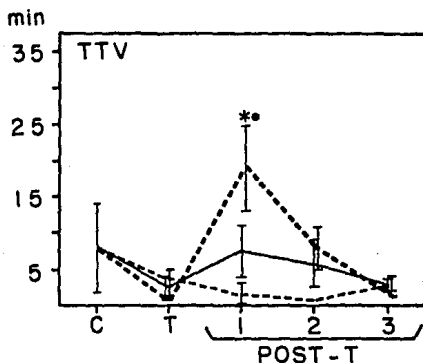


Fig. 4 Evolución del promedio (+/- error estándar) del tiempo total de vigilia (TTV) durante las diversas condiciones del estudio. El código es el mismo al de la Fig. 3, y también para las restantes figuras. (* $p < 0.05$, LM vs DM; $p < 0.05$, LM/POST-T1 vs LM/T).

Por otra parte, el T con DM decrementó la LS en comparación con el P, sin diferir del LM (Fig. 5, Tabla 3). Aunque el análisis de varianza indicó diferencias significativas en la LS durante el POST-T2, señalando que el LM indujo una especie de insomnio de inicio de sueño comparado con P y DM, la prueba *post hoc* no arrojó diferencias significativas (Tabla 5); es probable que haya existido alguna combinación lineal entre el P y el DM para diferir del LM. El DM produjo efectos en la misma dirección, pero más consistentes y, de hecho, significativos, deteriorando la LS hacia el POST-T3 (Tabla 6).

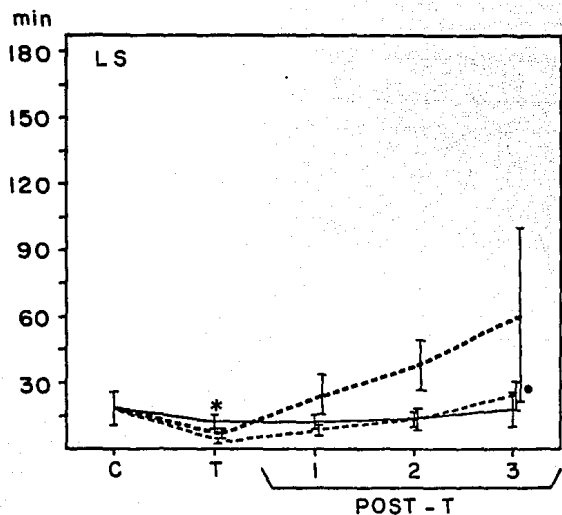


Fig. 5 Variaciones en la latencia de sueño (LS) durante las diversas condiciones del estudio. (* $p < 0.05$, DM vs P; $p < 0.05$ DM/T vs DM/POST-T3).

La L2 se decrementó por el T con DM, mientras que en los días de POST-T, las alteraciones en esta variable siguen un curso similar bajo el efecto de todas las sustancias: un incremento en el POST-T1, un retorno cercano a los valores del T en el POST-T2 y un ligero repunte en el POST-T3; sin embargo, ninguno de los contrastes fue estadísticamente significativo (Fig. 6).

La aparición de la fase 3 (L3) se demoró importantemente por el T con DM comparado con P y LM (Fig. 7, Tabla 3). Después de la suspensión del LM (POST-T1), esta variable se incrementó de manera no significativa (Tabla 4).

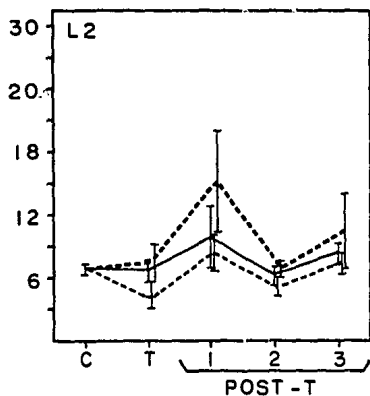


Fig. 6 Modificaciones en la latencia de la fase 2 (L2). Note el incremento en el POST-T bajo el efecto de todas las sustancias.

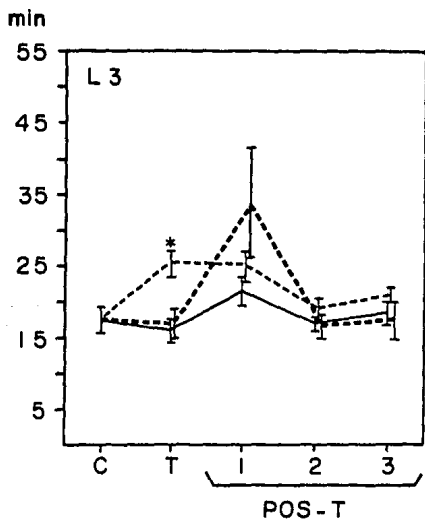


Fig. 7 Variaciones en la latencia de la fase 3 (L3). ($\alpha p < 0.05$, DM vs LM, DM vs P)

Los efectos sobre la L4 fueron más pronunciados por efectos del T con DM, así como por su supresión (POST-T1 y POST-T3), que los provocados con P y LM. Cuando la fase 4 reapareció, lo hizo con mayor demora por efectos del DM (Fig. 8, Tablas 3, 4, 5 y 6).

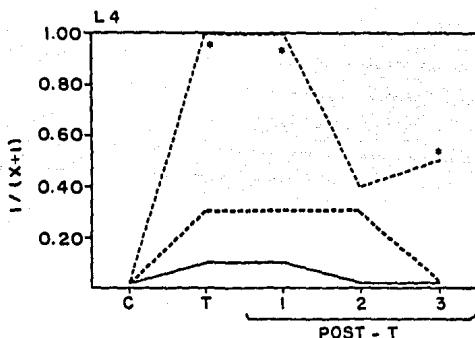


Fig. 8 Evolución de la latencia de la fase 4 (L4). Esta variable fue transformada con el operador del eje vertical (consultese el texto). (* $p < 0.05$, DM vs LM, DM vs P).

La aparición del sueño MOR se retardó por el T con DM, inclusive hasta 2 días después de haber sido suspendido, contrastando de manera significativa con el P en los mismos periodos de observación (Fig 9, Tablas 3, 4 y 5); el efecto desapareció en el POST-T3, cuando los valores retornaron de manera cercana a los del control (Tablas 3 y 6). Durante el POST-T2, las dos BZD difieren marcadamente entre sí, manteniendo sus efectos significativos únicamente el DM (Fig. 9).

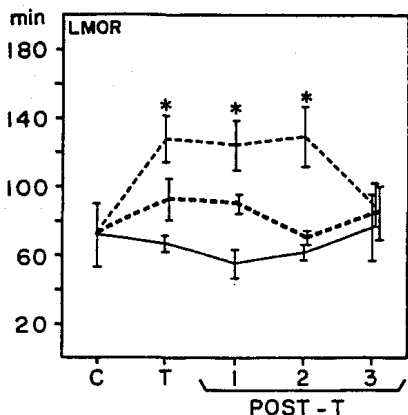


Fig. 9 Alteraciones en la latencia de la fase HOR (LMOR). (* $p < 0.05$, DM vs P, durante el T y el POST-T1; DM vs P y DM vs LM durante el POST-T2).

Considerando el tiempo total o el porcentaje, la fase 1 se decrementó durante el T con DM, y sólo cuando se consideró el porcentaje, el LM indujo los mismos efectos, comparando a ambas BZD con el P (Figs. 10 y 18, Tabla 3). Este efecto persistió durante el POST-T1 en el caso del DM contrastado con el P; al considerar el porcentaje de tal fase, no se encontraron diferencias significativas con la prueba *post hoc*, aunque el análisis de varianza respectivo las indicó (Tabla 4).

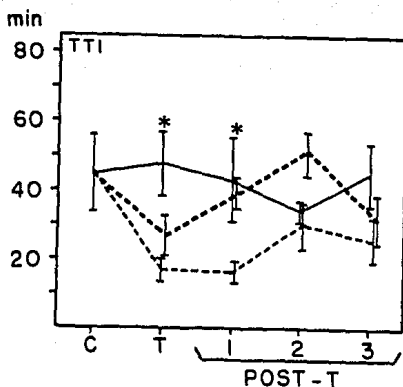


Fig. 10 Modificaciones en el tiempo total de la fase 1 (TT1). (* $p < 0.05$, DM vs P).

El tiempo total y el porcentaje de la fase 2 aumentaron durante el T con DM, comparado con el P (Fig. 11, Tabla 3); en el POST-T1, el incremento en el TT2 inducido por el DM contrastó de manera significativa con los efectos provocados por el LM, no así cuando se trató del porcentaje, situación en la que el DM difirió respecto al P (Tabla 4). El curso de los efectos del tratamiento con DM regresó a valores más bajos hacia el POST-T2 (Tabla 5). Cuando se consideró el porcentaje de esta fase, sin embargo, el DM lo incrementó en el POST-T3 sólo comparado con el LM (Fig. 21, Tabla 6).

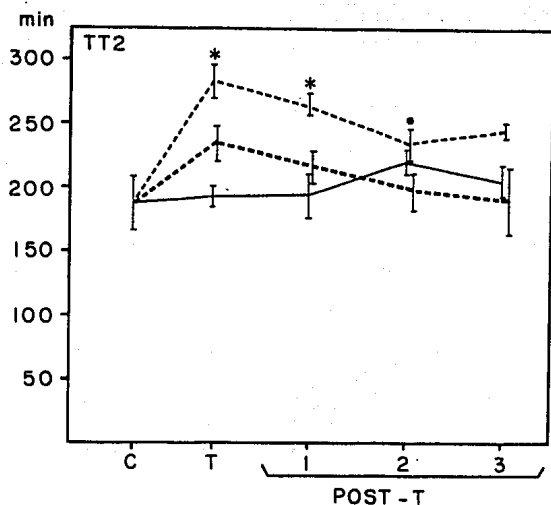


Fig. 11 Variaciones en el tiempo total de la fase 2. (* $p < 0.05$, DM vs P, durante el T; DM vs P y DM vs LM, durante el POST-T1; $p < 0.05$, DM/T vs DM/POST-T2).

La imagen que ofrecen las modificaciones en el TT3 con ambas BZD, parece indicar que tales sustancias producen los mismos efectos, pero en momentos distintos: LM en el T y DM en el POST-T 2, aunque el incremento en esta variable 2 días después de la suspensión del DM comparado con el P fué la única diferencia significativa, inclusive al considerar los valores como porcentajes (Figs. 12 y 20, Tabla 5).

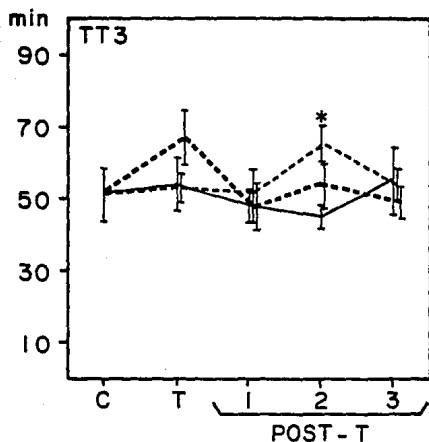


Fig. 12 Cambios en el tiempo total de la fase 3 (TT3). Note la semejanza de los efectos producidos por DM y LM, y la variación en el tiempo en que se presentan. (* $p < 0.05$ DM vs P).

El DM suprimió el TT y el porcentaje de la fase 4 durante el T y el POST-T1, comparado con P y LM (Figs. 13 y 18 y 19 Tablas 3 y 4). Hacia el POST-T 2, el LM también deprimió tales índices, y la diferencia del P con ambas BZD se tornó significativa (Tabla 5). En el POST-T3, persistió el decremento de los indicadores de la fase 4 por la suspensión del DM, contrastando significativamente con el P y el LM (Tabla 6).

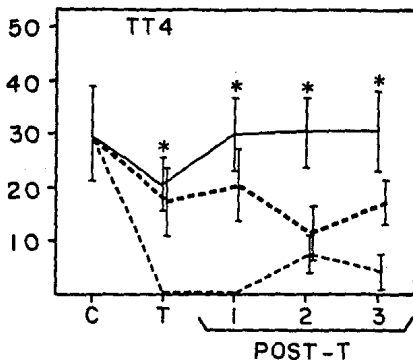


Fig. 13 Alteraciones en el tiempo total de la fase 4 (TT4). (* $p < 0.05$, DM vs P y DM vs LM, durante el T y los POST-T 1 y 3; DM vs P y LM vs P, durante el POST-T2).

Por otro lado, tanto en TT como en porcentaje, el DM decrementó significativamente la fase delta, comparado con el LM en el T (Figs. 14 y 18; Tabla 3); comparado con P, durante el POST-T1, cuando se consideró como porcentaje (Fig. 19, Tabla 4), y durante el POST-T1 y el POST-T3, sólo cuando se consideró como TT (Fig. 15, Tablas 4 y 6).

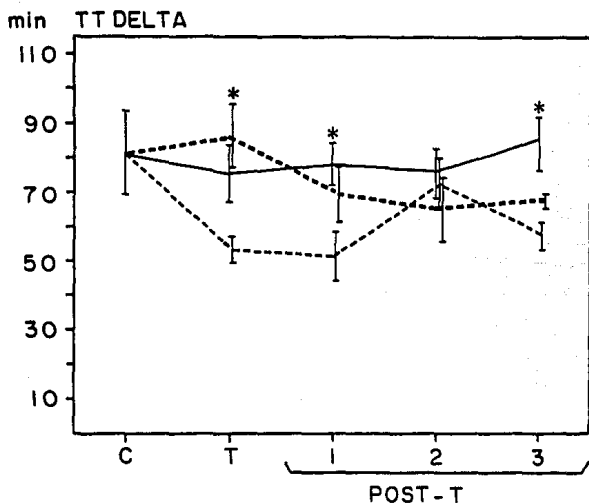


Fig. 14 Variaciones en el tiempo total de la fase delta (TTDELTA). (* $p < 0.05$, DM vs LM, durante el T; DM vs P, durante los POST-T 1 y 3.

Con respecto a la fase MOR, aunque las variaciones no resultaron significativas, probablemente por otra combinación lineal, las BZD decrementaron el TT y el porcentaje de esta variable, desde el T hasta el POST-T1, principalmente por efecto del LM (Figs. 15 y 18 y 19).

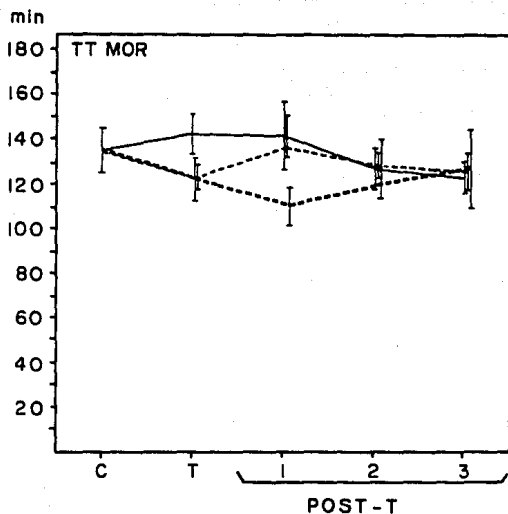


Fig. 15 Evolución del tiempo total de la fase MOR. Note la similitud de los efectos provocados por las BZD en el T y la siguiente separación de los mismos en el POST-T1.

Otras modificaciones no significativas se encontraron en el #MOR, en el #MT y en el #MTDESP; atrae la atención, no obstante, el decremento en el #MT inducido por el T con P y con DM en comparación con LM, y el posterior repunte hacia el POST-T 3, principalmente con P (Fig. 16).

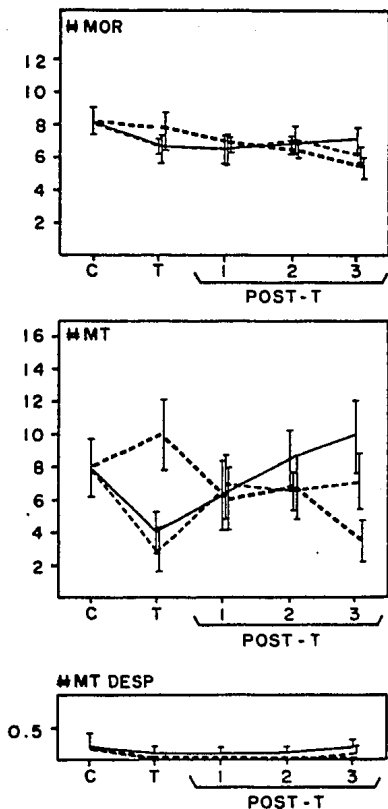


Fig. 16 Promedios de las modificaciones en el número de episodios de fase MOR (#MOR), de movimientos (#MT) y de movimientos con despertares (#MT DESP). Los mayores cambios pueden observarse en el #MT durante el T; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Por último, el índice de eficiencia de sueño se deterioró con el LM durante el POST-T1 y el POST-T2, comparado con el DM (Fig. 17, Tablas 4 y 6).

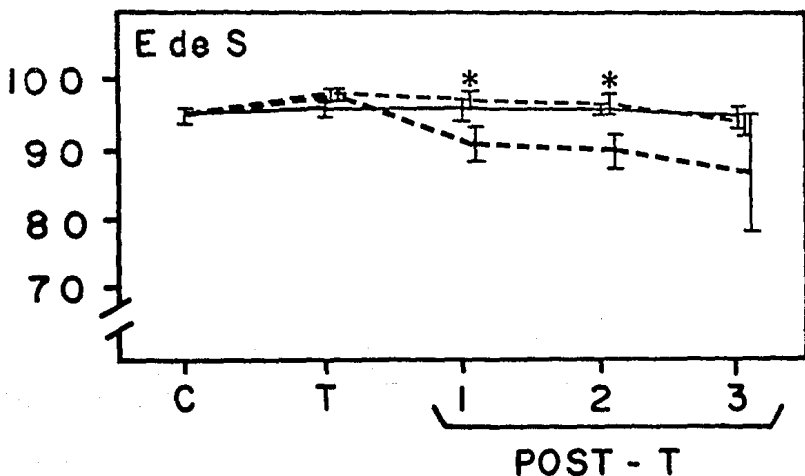
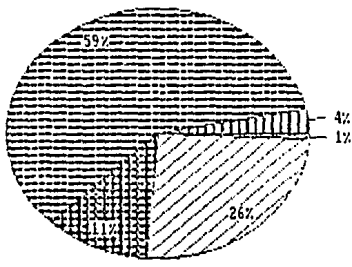
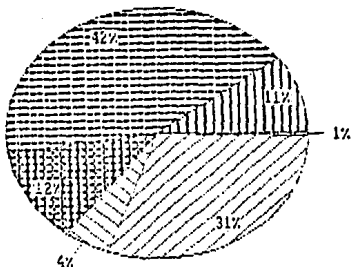


Fig. 17 Evolución del índice de eficiencia de sueño (E de S). Puede notarse la semejanza de las modificaciones en esta variable con las del TTS (Fig. 3), por tratarse de la proporción de tiempo que los sujetos se encontraron durmiendo con respecto al tiempo total del registro. (* $p < 0.05$, LH vs DH).

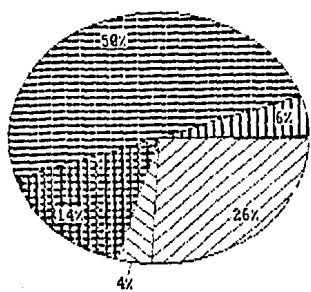
Adicionalmente, conviene señalar que los hipnogramas de coincidencia (Figs. 22 a 25) permiten apreciar con mayor detalle la evolución de los cambios en estas variables inducidos por las sustancias en estudio.

PLACEBO (TRATAMIENTO)

DIAZEPAM (TRATAMIENTO)



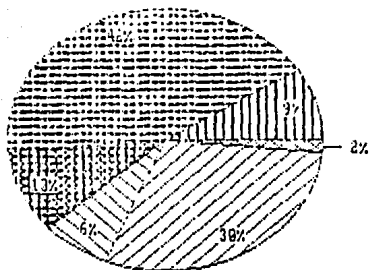
LORAZEPAM (TRATAMIENTO)



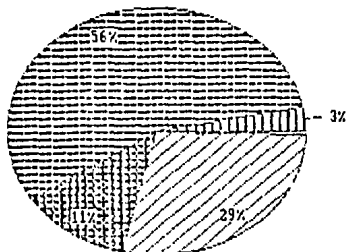
- FASE**
-  1
 -  2
 -  3
 -  4
 -  KOR
 -  VIGILIA

Fig. 18 Proporciones de las fases del sueño bajo los diferentes tratamientos.

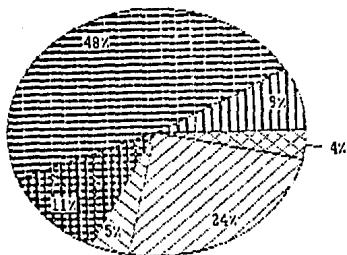
PLACEREO (POST-1)



DIAZEPAM (POST-1)



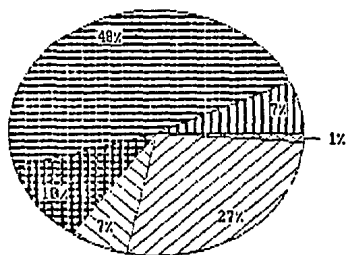
LORAZEPAM (POST-1)



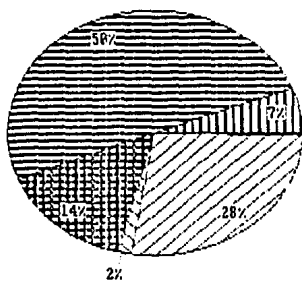
FASE	
▨	1
▤	2
▥	3
▧	4
▩	MOR
▫	VIGILIA

Fig. 19 Proporciones de las fases del sueño durante el primer día de postratamiento de cada substancia.

PLACEBO (POST-2)



DIAZEPAM (POST-2)



LORAZEPAM (POST-2)

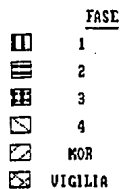
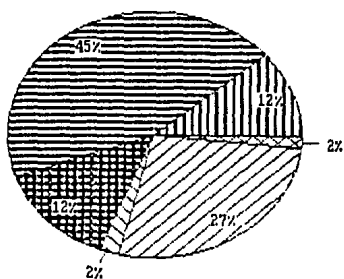
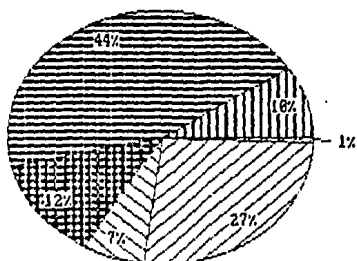
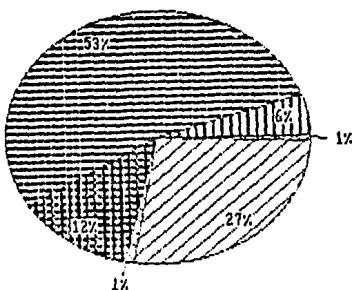


Fig. 20. Proporciones de las fases del sueño durante el segundo día de postratamiento de cada substancia.

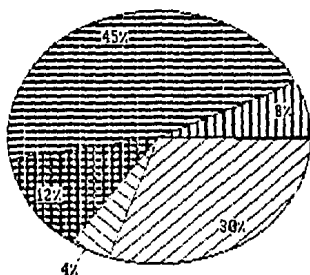
PLACEBO (POST-3)



DIAZEPAM (POST-3)



LORAZEPAM (POST-3)



FASE	
1	Horizontal lines
2	Vertical lines
3	Diagonal lines
4	Checkered
MOR	Cross-hatched
VIGILIA	White

Fig. 21. Proporciones de las fases del sueño durante el tercer día de postratamiento de cada sustancia.

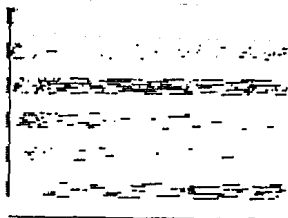
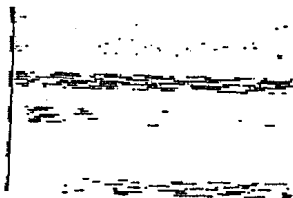
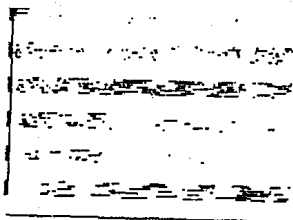


Fig. 22 Hipnogramas de coincidencia del último día de tratamiento con cada substancia. De izq. a der.: Placebo, Diazepam y Lorazepam.

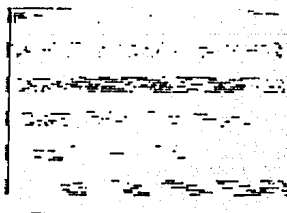
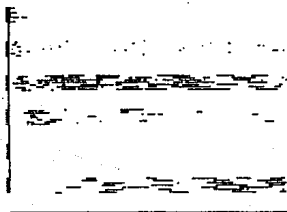
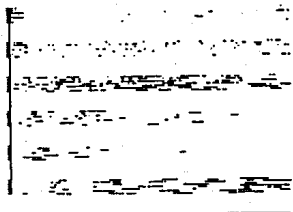


Fig. 23 Hipnogramas de coincidencia del primer día de postratamiento con cada substancia. De izq. a der.: Placebo, Diazepam y Lorazepam.

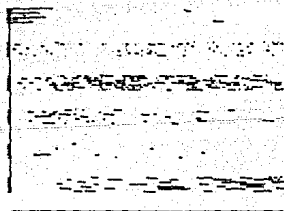
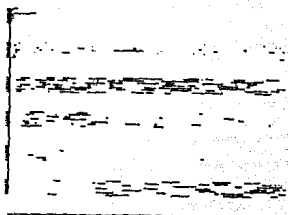
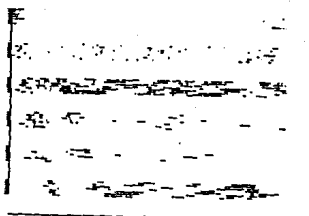


Fig. 24 Hipnogramas de coincidencia del segundo día de postratamiento con cada substancia. De izq. a der.: Placebo, Diazepam y Lorazepam.

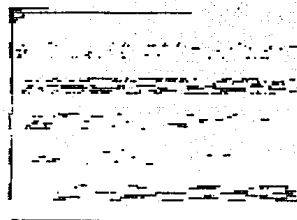
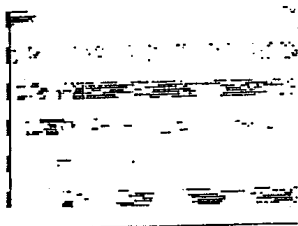
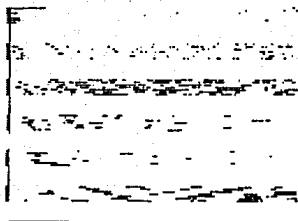


Fig. 25 Hipnogramas de coincidencia del tercer día de postratamiento con cada substancia. De izq. a der.: Placebo, Diazepam y Lorazepam.

TABLA 2. Valores en minutos de las distintas variables del sueño durante el control (C, media +/- error estándar).

	CONTROL
T. TOTAL	
Sueno	450 (8)
Vigilia	8 (6)
Fase 1	45 (12)
Fase 2	188 (30)
Fase 3	51 (7)
Fase 4	30 (9)
Delta	81 (12)
Fase MOR	135 (12)
LATENCIAS	
Sueno	19 (8)
Fase 2	7 (0.4)
Fase 3	18 (2)
Fase 4	0.0277
Fase MOR	72 (19)

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 2. Valores de las distintas variables del sueño durante el control (C, media +/- error estándar).

PORCENTAJE	CONTROL
Fase 1	10 (3)
Fase 2	42 (4)
Fase 3	11 (1)
Fase 4	7 (2)
DELTA	18 (2)
Fase MOR	30 (2)
Efic. Sue.	96 (1)
NUMERO	
Epis. MOR	8 (1)
MTs	8 (2)
MT Despertar	0.2 (0.2)

TABLA 3. Valores en minutos de las distintas variables del sueño durante el tratamiento (T, media +/- error estándar.

	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
T. TOTAL			
Suena	464 (5)	474 (2)	470 (2)
Vigilia	3 (2)	4 (1)	1 (0.2)
Fase 1	49 (9)	17 (3) ^a	27 (6)
Fase 2	194 (8)	281 (13) ^{b, c}	234 (14)
Fase 3	54 (7)	53 (4)	68 (7)
Fase 4	21 (5)	0 ^d	18 (6)
Delta	75 (8)	53 (4) ^e	86 (9)
Fase MOR	142 (8) ^f	122 (9)	123 (6)
LATENCIAS			
Suena	12 (4)	3 (1) ^g	6 (1)
Fase 2	7 (1)	4 (1)	8 (2)
Fase 3	16 (2)	26 (2) ^h	17 (2)
Fase 4	0.1652	1.0 ⁱ	0.3049
Fase MOR	67 (4)	128 (13) ^j	94 (12)

- a: F= 7.38, p= 0.008 :: S= 3.39, DM vs P
b: F= 13.17, p= 0.001 :: S= 5.16, DM vs P
c: F= 4.39, p= 0.01 :: S= 3.32, T vs POST-T2
d: F= 8.44, p= 0.005 :: S= 3.15, DM vs P
S= 2.78, DM vs LM
e: F= 5.55, p= 0.01 :: S= 3.25, DM vs LM
f: F= 4.42, p= 0.03 :: S= no significativa
g: F= 3.63, p= 0.05 :: S= 2.49, DM vs P
h: F= 7.12, p= 0.009 :: S= 3.54, DM vs P
S= 3.18, DM vs LM
i: F= 10.23, p= 0.002 :: S= 4.50, DM vs P
S= 3.74, DM vs LM
j: F= 9.89, p= 0.003 :: S= 4.20, DM vs P

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 3. Valores de las distintas variables del sueño durante el tratamiento (T; media +/- error estándar).

PORCENTAJE	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
Fase 1	11 (2)	4 (1) ^k	5 (1) ^l
Fase 2	42 (2)	56 (3) ^m	50 (3)
Fase 3	12 (2)	11 (1)	14 (2)
Fase 4	4 (1)	0 ⁿ	4 (1)
DELTA	16 (2)	11 (1) ^o	18 (2)
Fase MOR	31 (2) ^p	26 (2)	26 (1)
Efic. Sue.	97 (1)	99 (0.3)	99 (0.2)
NUMERO			
Epis. MOR	7 (0.4)	7 (1)	8 (1)
MTs	4 (1)	3 (2)	10 (2)
MT Despertar	0.1 (0.1)	0	0

k: F= 7.45, p= 0.008 :: S= 3.76, DM vs P

l: S= 2.67, LM vs P

m: F= 5.55, p= 0.01 :: S= 3.66, DM vs P

n: F= 10.85, p= 0.002 :: S= 4.41, DM vs P

o: S= 3.41, DM vs LM

o: F= 5.77, p= 0.01 :: S= 3.36, DM vs LM

p: F= 5.79, p= 0.01 :: S= no significativa

TABLA 4. Valores en minutos de las distintas variables del sueño durante el primer día post-tratamiento (POST-T1, media +/- error estándar).

	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
T. TOTAL			
Suena	461 (7)	469 (3)	435 (13) ^a
Vigilia	8 (4)	2 (2)	19 (6) ^{b, c}
Fase 1	44 (12)	16 (3) ^d	39 (5)
Fase 2	197 (16)	266 (8) ^e	216 (11)
Fase 3	48 (5)	52 (7)	48 (6)
Fase 4	31 (7)	0 ^f	21 (7)
Delta	79 (6)	52 (7) ^g	70 (7)
Fase MOR	142 (15)	137 (5)	110 (8)
LATENCIAS			
Suena	12 (4)	9 (2)	23 (9)
Fase 2	10 (3)	8 (2)	15 (6)
Fase 3	22 (3)	25 (2)	34 (8)
Fase 4	0.1719	1.0 ^h	0.3028
Fase MOR	55 (8)	124 (14) ⁱ	91 (5)

- a: F= 4.91, p= 0.02 :: S= 2.65, LM vs DM
 b: F= 6.83, p= 0.01 :: S= 2.97, LM vs DM
 c: F= 6.49, p= 0.002 :: S= 3.87, POST-T1 vs T
 S= 3.74, POST-T1 vs POST-T3
 d: F= 4.07, p= 0.04 :: S= 2.57, DM vs P
 e: F= 7.42, p= 0.008 :: S= 3.97, DM vs P, DM vs LM
 f: F= 10.50, p= 0.002 :: S= 3.88, DM vs P
 S= 2.67, DM vs LM
 g: F= 4.88, p= 0.02 :: S= 2.64, DM vs P
 h: F= 10.17, p= 0.002 :: S= 4.46, DM vs P
 S= 3.76, DM vs LM
 i: F= 16.46, p= 0.0005:: S= 5.06, DM vs P

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 4. Valores de las distintas variables del sueño durante el primer día post-tratamiento (POST-T1, media +/- error estándar).

PORCENTAJE	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
Fase 1	9 (3)	3 (1) ^j	9 (3)
Fase 2	44 (4)	56 (1) ^k	50 (2)
Fase 3	11 (1)	11 (2)	11 (1)
Fase 4	7 (1)	0 ^l	5 (2)
DELTA	18 (1)	11 (2) ^m	16 (2)
Fase MOR	30 (3)	29 (1)	25 (1)
Efic. Sue.	96 (1)	98 (1)	91 (3) ⁿ
NUMERO			
Epis. MOR	7 (1)	7 (1)	7 (0.4)
MTs	6 (2)	7 (2)	6 (2)
MT Despertar	0.1 (0.1)	0	0

j: F= 4.04, p= 0.04 :: S=no significativa
k: F= 6.46, p= 0.01 :: S= 3.59, DM vs P
l: F= 11.41, p= 0.001 :: S= 4.38, DM vs P
S= 3.40, DM vs LM
m: F= 5.63, p= 0.01 :: S= 2.78, DM vs P
n: F= 6.75, p= 0.01 :: S= 2.76, LM vs DM

TABLA 5. Valores en minutos de las distintas variables del sueño durante el segundo día post-tratamiento (POST-T2, media +/- error estándar).

	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
T. TOTAL			
Suño	460 (5)	466 (6)	435 (2) ^a
Vigilia	6 (4)	1 (1)	8 (3)
Fase 1	34 (3)	30 (13)	51 (12)
Fase 2	221 (9)	234 (12)	198 (14)
Fase 3	46 (3)	66 (5) ^b	55 (6)
Fase 4	31 (6)	7 (3) ^c	11 (5) ^d
Delta	77 (7)	73 (7)	66 (9)
Fase MOR	128 (8)	129 (6)	120 (6)
LATENCIAS			
Suño	14 (3)	13 (6)	37 (11) ^e
Fase 2	6 (1)	5 (1)	7 (1)
Fase 3	17 (1)	19 (2)	17 (1)
Fase 4	0.0237	0.4437	0.3032
Fase MOR	61 (5)	129 (18) ^f	70 (5)

a: F= 7.06, p= 0.009 :: S= 2.65, LM vs DM
 b: F= 4.30, p= 0.03 :: S= 2.96, DM vs P
 c: F= 11.11, p= 0.002 :: S= 3.21, DM vs P
 d: S= 2.68, LM vs P
 e: F= 5.13, p= 0.02 :: S= no significativa
 f: F= 12.09, p= 0.001 :: S= 4.43, DM vs P
 S= 3.86, DM vs LM

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 5. Valores de las distintas variables del sueño durante el segundo día post-tratamiento POST-T2, media +/- error estándar).

PORCENTAJE	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
	Fase 1	7 (1)	7 (3)
Fase 2	49 (3)	50 (3)	46 (3)
Fase 3	10 (1)	14 (1) ^g	13 (1)
Fase 4	7 (1)	2 (1) ^h	3 (1) ⁱ
DELTA	16 (2)	16 (2)	15 (2)
Fase MOR	28 (2)	28 (1)	28 (1)
Efic. Sue.	97 (1)	97 (1)	91 (2) ^j
NÚMERO			
Epis. MOR	7 (1)	7 (1)	6 (0.4)
MTs	9 (2)	7 (1)	7 (2)
MT Despertar	0.1 (0.1)	0	0

g: F= 3.92, p= 0.04 :: S= 2.88, DM vs P

h: F= 13.85, p= 0.001 :: S= 3.74, DM vs P

i: S= 2.97, LM vs P

j: F= 8.72, p= 0.004 :: S= 2.88, LM vs DM

TABLE 6. Valores en minutos de las distintas variables del sueño durante el tercer día post-tratamiento (POST-T3, media +/- error estándar).

	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
T. TOTAL			
Suena	459 (8)	454 (7)	418 (41)
Vigilia	3 (1)	3 (1)	1 (1)
Fase 1	45 (9)	26 (6)	33 (7)
Fase 2	205 (12)	244 (6)	190 (25)
Fase 3	56 (9)	54 (4)	50 (5)
Fase 4	31 (7)	4 (3) ^a	19 (4)
Delta	85 (8)	59 (4) ^b	68 (2)
Fase MOR	124 (7)	125 (8)	128 (17)
LATENCIAS			
Suena	18 (7)	23 (7) ^c	61 (41)
Fase 2	8 (2)	8 (1)	11 (4)
Fase 3	19 (2)	21 (1)	17 (3)
Fase 4	0.0293	0.5794 ^d	0.0211
Fase MOR	75 (20)	90 (12)	84 (15)

a: $F = 6.88$, $p = 0.01$:: $S = 3.15$, DM vs P
 $S = 2.78$, DM vs LM
b: $F = 9.09$, $p = 0.004$:: $S = 3.75$, DM vs P
c: $F = 3.47$, $p = 0.03$:: $S = 3.12$, POST-T3 vs T
d: $F = 7.70$, $p = 0.007$:: $S = 3.39$, DM vs P
 $S = 3.44$, DM vs LM

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 6. Valores de las distintas variables del sueño durante el tercer día post-tratamiento (POST-T3, media +/- error estándar).

PORCENTAJE	PLACEBO	DIACEPAM	LORACEPAM
Fase 1	10 (2)	6 (1)	8 (2)
Fase 2	45 (3)	54 (1) ^e	44 (4)
Fase 3	12 (2)	12 (1)	13 (2)
Fase 4	7 (2)	1 (1) ^{f, g}	4 (1)
DELTA	19 (2)	13 (1)	18 (3)
Fase MOR	27 (1)	28 (2)	30 (2)
Efic. Sue.	96 (2)	95 (2)	87 (9)
NUMERO			
Epis. MOR	7 (1)	6 (1)	5 (2)
MTs	10 (2)	7 (2)	4 (1)
MT Despertar	0.2 (0.1)	0.1 (0.1)	0

e: F= 4.42, p= 0.03 :: S= 2.60, DM vs LM

f: F= 12.03, p= 0.001 :: S= 4.49, DM vs LM

S= 3.34, DM vs LM

g: F= 3.50, p= 0.03 :: S= no significativa (intrasubstancia)

VIII. DISCUSION.

Por las modificaciones que han sido referidas, es pertinente señalar la sensible utilidad del tipo de diseño empleado en el presente trabajo como estrategia de evaluación en los ensayos psicofarmacológicos, particularmente por la minimización de las posibles diferencias individuales en la respuesta a la acción de las drogas, problema que se presenta frecuentemente con el empleo de los tradicionales diseños de grupos para la valoración de fármacos (Jurado, comunicación personal). Librando este obstáculo los efectos de los tratamientos han sido ponderados sobre las modificaciones debidas a la variación interindividual.

De esta manera, el presente estudio indica que las BZD modifican de manera importante diversos parámetros EEG del sueño al observar sus efectos durante el último día de un tratamiento de una semana, así como durante los tres días siguientes a su interrupción abrupta. Más aún, los efectos del DM y del LM son diferenciales, de manera que esto puede reflejarse en la discrepancia de resultados al comparar a ambas drogas entre sí y con el placebo. Respecto a este último, puede mencionarse que a pesar de no inducir variaciones estadísticamente significativas -lo cual concuerda con los reportes de Touyz, Beumont, Saayman, Stern y Zabow (1978)-, es capaz de modificar de manera sensible los parámetros del sueño, lo que muestra que el efecto placebo es algo real y no una entelequia, como ha sido señalado por Bayes (1983) acerca de la presencia de este efecto en el campo de la retroalimentación biológica.

Desafortunadamente, el presente estudio no permite valorar la significancia clínica de las alteraciones producidas por el placebo, ni las provocadas en general por las demás sustancias.

Respecto al TTS, no se encontró un incremento substancial en esta variable durante el T con ambas BZD, a pesar de que reportes previos sugieren que esta variable se incrementa por tales drogas (Chambers y col., 1978; Gaillard, 1984; Nicholson y col., 1980; Posadas y Rojas, 1984). Aunque esto pudiera cuestionar las propiedades hipnóticas de las sustancias, no debe dejarse de lado que dicho resultado pueda atribuirse a los denominados efectos de techo, ya que los sujetos estudiados son voluntarios sanos, o al sesgo que implican los estudios que, como el presente, limitan el TTS por la longitud fija del tiempo total del registro. Es probable que la imagen ofrecida por esta variable se modifique si el TTS se extendiera *ad libitum*.

El decremento en el TTS y el concomitante incremento o rebote (Bixler y col., 1984) del TTV durante el periodo de POST-T con LM, puede reflejar su característica farmacocinética de rápida eliminación y nula producción de metabolitos activos, comparado con DM, el cual exhibe un patrón farmacocinético opuesto. Al mismo tiempo, los resultados obtenidos pueden indicar la intromisión de ambas BZD con los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia, comprometiendo a los procesos relacionados con el mantenimiento del sueño nocturno, sobre lo cual se ahondará más adelante.

Por otra parte, el acortamiento en la LS (descrito también por Fawcett y Kravitz, 1982, y Subhan y col., 1986) por el T con DM puede asimismo evidenciar una estrecha relación entre la velocidad de absorción de la droga y su rápido inicio de acción. Además, el paulatino incremento en esta variable al suspenderse el T con ambas BZD puede indicar, por un lado, la duración limitada de este efecto y, por otro, un debilitamiento del mecanismo de disparo del sueño y su relación con el mantenimiento de la vigilia.

A pesar de que la fase 2 no se observa modificada de manera significativa en su latencia por los tratamientos, la principal modificación se aprecia en el TT y en su porcentaje, los cuales se incrementan con ambas sustancias, aunque sólo sea significativo estadísticamente el aumento provocado por DM. Estos hallazgos concuerdan con los reportados por Gaillard (1984) y Spinweber y Johnson (1982).

Otro resultado consistente con los descritos en la literatura, es el decremento en la fase 1 por el tratamiento con ambas BZD, lo cual sin embargo es difícil de entender quizá por la poca atención que ha recibido en los trabajos realizados al respecto (Borbely y col., 1985; Fawcett y Kravitz, 1982).

Una alteración más inducida por el T con estos fármacos, es que retardan la aparición de la fase 3, sin modificar de manera importante el TT o su proporción a lo largo de las noches. Quizá esto adquiera mayor significado al observar los efectos más dramáticos de las sustancias, principalmente del

DM: deprimen y llegan a suprimir la fase 4; inclusive, cuando aparece de nuevo, se observa de manera retardada en su latencia. Este incremento transitorio en la fase 3 y el declive de la fase 4 fué también encontrado por Gaillard (1984), Nicholson y Stone (1983) y Johnson y col. (1983).

Una modificación que puede guardar relación con lo anterior es la demora en la aparición del sueño MOR, de manera más acentuada por el DM, junto con un decremento no significativo en el TT de esta fase, lo cual contrasta con los resultados de otros estudios en que se encontraron decrementos significativos en tal variable (Borbely y col., 1985; Tietz y col. 1981). Asimismo, no se apreció algún fenómeno compensatorio de rebote de esta fase de sueño.

Un resultado que guarda relación con los encontrados en otras tres variables (TTS, TTV y LS, principalmente), es el deterioro que provoca el LM en el índice de eficiencia de sueño después de su suspensión, lo cual puede propiciar opiniones como las de De la Fuente (1981,1983) en el sentido de que esta BZD induce una fácil adicción.

Atrae la atención el hecho de que, en vista del tiempo fijo de registro empleado en el protocolo de este estudio, debe señalarse la necesaria complementación de las modificaciones en los TT de cada variable; en términos gruesos, si se decrementó la fase 1, la fase 4, la fase MOR, al igual que ocurrió un incremento de la latencia de estas últimas, dónde quedó repartido ese tiempo ?. Parece ser que hacia donde se dirige la

discusión es hacia la fase 2, de la cual resaltan los husos de sueño como una de sus características poligráficas. Por los experimentos de Dempsey y Morison (1942), se ha considerado que los núcleos intralaminares del tálamo desempeñan un papel importante en la generación de tales patrones EEG. Asimismo, Tissot (1984) ha encontrado que el sistema talámico de proyección difusa puede ser activado por la estimulación gabaérgica, lo cual puede asumirse en este estudio que sea el caso, por la relación existente entre el GABA y las BZD. Por su parte, Myslobodsky y Mansour (1979) describen que el GABA está involucrado en la generación de la actividad inhibitoria sincrónica, producida por el acoplamiento de potenciales despolarizantes con ondas de larga duración de inhibición postsináptica. Jasper, Khan y Elliot (1965) ya habían reportado que la difusión de GABA endógeno desde la corteza cerebral - la cual, junto con el neocórtex, el hipocampo, el cuerpo cuadrigémino y el cerebelo, constituyen grandes sitios de acumulación de GABA -, es mayor durante el sueño que durante la vigilia. De esta manera, resulta factible asociar la participación directa del GABA con los efectos descritos.

Más aún, parece que también participan otros sistemas neurotransmisores. Así, los altos niveles de GABA decremantan el estado de alerta, relacionado probablemente con la dopamina (DA) (Myslobodsky y Mansour, 1979). El paulatino decremento en el TTS y el incremento en el TTV por la supresión de las BZD, puede explicarse de esta manera por una alteración dopaminérgica exacerbada durante la administración de las

substancias, de modo que la interacción GABA-DA en el POST-T3 se encuentra en desbalance, predominando esta última. No obstante, debe considerarse con cautela una hipótesis como la anteriormente aventurada, y enfatizar que la desaparición de los efectos de las BZD sugiere que otros sistemas además del gabaérgico median tales modificaciones. La administración e interrupción sistemáticas del DM y del LM parecen no diferenciar tales vías, de modo que se requieren estudios adicionales para establecer si la acción de algunos gabamiméticos (como el muscimol), la de inhibidores de gaba-transaminasa (la enzima responsable de la degradación de GABA) (como el GABA gama-acetilénico y el GABA gama-vanílico) y la de las BZD, interfieren una con otra.

En cualquier caso, debe reconocerse que el sueño normal se desorganiza por las interacciones moleculares de las BZD, y que, al interferir con el SOL, propician cuestionar la naturaleza del sueño por ellas inducido, ya que el sueño lento es una parte necesaria del dormir natural (Vertes, 1984). En suma, las modificaciones producidas por el DM y el LM parecen ser ajenas al sueño normal en el humano, ya que para causarlas aparentemente incrementan de manera no fisiológica los niveles cerebrales de GABA, o deterioran, durante su interrupción, la transmisión gabaérgica. La posibilidad de la participación del GABA en el control del sueño continúa siendo una intriga, pero puede ser entendida al menos como facilitadora (*moduladora* ?) de la concatenación de los eventos que conducen al sueño. Es probable que por su incrementado nivel se relacione

con la prolongada latencia de la fase 3, con la abolición de la fase 4 y con la demora en la aparición del sueño MOR, como si estuviera detenido o enlentecido el proceso en la transición a las fases profundas del sueño.

Sin embargo, los efectos observados en el presente estudio no pueden adscribirse en su totalidad a las alteraciones en la transmisión gabaérgica, ya que esto puede ser sólo un aspecto de las explicaciones que permitan entender los efectos obtenidos, y no debe asumirse un desplazamiento mecánico entre las fases del sueño.

De particular importancia a este respecto, son las conclusiones de Anokhin (1964), que aluden a la consideración del fenómeno eléctrico de la actividad cortical (el EEG) como un epifenómeno cuya forma final depende sólo del resultado físico de sus signos eléctricos, lo cual no necesariamente refleja los procesos neurofisiológicos ni las interrelaciones reales de las neuronas. Con relación al trabajo aquí presentado, no puede descartarse que el declive en el SOL que evidencia el EEG, causado por la administración de las BZD, ocurra sólo a nivel cortical. Algunas evidencias que relacionan esto con las modificaciones inducidas a través del amplio sistema gabaérgico y que, por otra parte, apoyan esta sugerencia de la supresión del SOL cortical, provienen del reconocimiento de las influencias ascendentes sobre las células de la corteza y las relaciones cortico-subcorticales (Anokhin, 1964; Narikashvili, 1963; Weiss y col., 1963). En particular, son de interés las

interrelaciones cortico-talámicas, que constituyen circuitos reverberantes que no requieren solamente de influencias ascendentes generalizadas (Anokhin, 1964). La activación gabaérgica de estos sistemas por las BZD, podrían permitir que algunas influencias subcorticales alcancen la corteza (quizá representado por el incremento de la fase 2 y la presencia remanente de la fase 3), mientras que esto interfiere con otras. Eidelberg (1963) propone que la fuente de la actividad neural lenta que se aprecia en la banda EEG son generadores relativamente pequeños e independientes, con una constante espacial muy pequeña; esto puede propiciar que las BZD se constituyan en una clase de filtro peculiar para este tipo de actividad, lo cual cambia el complejo de las influencias ascendentes que pasa a través de la corteza y se modifica el patrón EEG. Por la estrecha interacción de la corteza y las diferentes estructuras subcorticales, los impulsos cortíugos pueden participar de manera importante en tales modificaciones al ejercer directamente su influencia tanto por activación como por inhibición, expresando así un complejo sistema de retroacciones (Anokhin, 1964; Narikashvili, 1963).

Otro ángulo desde el cual analizar los resultados de este estudio, referentes al decremento en el SOL y al retardo en la aparición de la fase MOR, parece poder retomarse, por un lado, de los trabajos que emplean la depresión propagante de Leao (DPL) como un método para el estudio de las relaciones cortico-subcorticales, y, por otro, de los estudios sobre el significado funcional de los parámetros de descarga neuronal en espiga. De

la primera aproximación, destaca el hallazgo de que la DPL decremента significativamente las ondas lentas de alto voltaje -incluyendo las de la FR mesencefálica y del hipocampo dorsal-, y, al considerar la propagación neocortical de tal depresión, se asume que los mecanismos generadores de este tipo de ondas dependen de la integridad funcional de la corteza (Weiss y col., 1963). Con las proporciones conservadas, por tanto, puede sospecharse que las BZD inducen algún fenómeno similar a la decorticación funcional reversible por la DPL. Más aún, los autores referidos extienden la idea de la decorticación funcional al disparo del sueño paradójico, para lo cual la corteza puede desempeñar algún papel, adicionando un dato relevante respecto al desarrollo de un decremento en la excitabilidad del SRA por la eliminación de la corteza. Este cuerpo de evidencias podría sugerir algunos nexos entre las alteraciones en el SOL y en el sueño MOR que se encontraron en el presente trabajo, así como la necesidad de su evaluación sistemática posterior, por ejemplo mediante el estudio en animales de la actividad de las regiones subcorticales durante y después de la impregnación con BZD.

Respecto a los estudios de la actividad unitaria, es digno de mención el trabajo realizado en las células gigantes de los ganglios viscerales aislados de *Aplysia californica*, por parte de Segundo y Moore (1963), principalmente en lo que respecta a las modificaciones en el potencial de membrana de las células que muestran una tendencia a llegar al nivel de disparo a intervalos regulares (células marcapaso), provocadas por las

alteraciones en las estadísticas de orden superior (varianza, secuencia de intervalos, relaciones de fase) de la descarga presináptica. En particular, con estos trabajos se ha mostrado que las neuronas son sensibles a los parámetros del bombardeo presináptico, tales como la distribución y secuencia del intervalo inter-espiga, y que esto cambia durante el sueño y la vigilia, lo cual incrementa las posibilidades funcionales y la complejidad de los mecanismos neuronales. Aunque en el presente trabajo es virtualmente imposible evaluar en tales términos los resultados obtenidos, y están abiertos ciertamente a múltiples interpretaciones, es posible suponer, de manera por demás hipotética, que las BZD inducen modificaciones en los parámetros de disparo neuronal de los sistemas que participan en el proceso del sueño (y quizá resulte por demás atractivo involucrar en esto a la fase MOR), alteraciones que pueden observarse durante su administración repetida, así como por su interrupción abrupta.

Por otra parte, resulta interesante que la infusión intravenosa de naloxona, un antagonista del receptor a opioides, produce un incremento en la fase 2 y una significativa demora en la latencia del sueño MOR, así como una ligera hiperalgesia en el humano (Sitaram y Gillin (1982). En otro estudio, Sitaram y Gillin (1979) señalaron la participación de la acetilcolina en la analgesia y en el sueño. Considerando sus resultados en conjunto, estos autores derivaron una línea de ideas como la siguiente: las endorfinas pueden ser liberadas presumiblemente durante el sueño noMOR, de modo que conducen a la supresión

del disparo de las células NA, iniciando así la cadena de eventos que resultan en la inducción del sueño MOR. La naloxona bloquea la hiperpolarización inducida por los opioides de las células del *locus coeruleus*, y pueden interferir con este proceso, demorando la aparición del sueño MOR. Dado que esto parece ser similar a los efectos de la escopolamina sobre el sueño humano normal, se trata de una acción anticolinérgica. Asimismo, señalaron que el efecto de la naloxona sobre el sueño MOR puede estar mediado concebiblemente por sitios de baja afinidad a la naloxona, identificados en el puente, la médula oblongada, el hipocampo y en las áreas límbicas.

Como puede notarse, es probable que por las relaciones neurales señaladas y los eventos neuroquímicos referidos, exista alguna relación entre los mecanismos que involucran a las poblaciones colinérgico-aminérgicas con los procesos inmersos en el disparo del sueño MOR y su similitud con las modificaciones inducidas por las BZD sobre la latencia de esta fase, como se había sugerido de manera preliminar (Luna-Villegas, 1987).

En otro orden de ideas, en los experimentos realizados en este trabajo, la exposición continua a las BZD durante 7 días, mantuvo alterados los ciclos de sueño-vigilia (*tiempo circádico*), y de sueño noMOR-MOR (*tiempo ultradiano*) durante el último día de tratamiento y algunos días después de su suspensión (POST-T), sin verse modificados estos efectos por las variaciones espacio-temporales externas (*tiempo real*) o algunos otros *zeitgebers*. Estos resultados indican, desde

una perspectiva cronobiológica, que las *BZD* poseen propiedades desincronizantes y desacoplantes, lo cual sugiere una modificación en la sensibilidad de los sistemas oscilatorios asumidos como responsables de tales periodicidades. Hirsch (1984) y Regan, Roeske y Yamamura (1980) describen sitios de unión de *BZD* de tipo periférico y central ampliamente distribuidos en los tejidos oculares de los mamíferos, y Rothe y col. (1985) sugieren que las *BZD* y los receptores de *GABA* pueden estar involucrados en la sincronización del organismo con las claves de luminosidad externa, a través de interferir la síntesis-liberación de *DA*, así como también mediante el incremento en la afinidad al *DM* por la adaptación a la oscuridad.

En cualquier caso, no existen al parecer estudios que indaguen el tema referido líneas arriba, lo cual propicia considerarlo digno de investigación, por las implicaciones cronobiológicas - aún desconocidas - que pudiera entrañar. Una aproximación que puede proponerse es estudiar las alteraciones en los patrones cíclicos del sueño de animales en *free-running* inducidas por la administración y suspensión de *BZD*. Asimismo, podría resultar de interés conocer si los hallazgos referidos también pueden observarse en algunas otras variables que muestren un patrón cíclico (por ejemplo, la temperatura corporal, la secreción de cortisol, la liberación de proteínas, etc.), y si mantienen alguna asociación con la organización del sueño.

En otro nivel de discusión, es difícil sugerir líneas guía de prescripción para las BZD estudiadas, en vista de la carencia de una valoración sistemática del significado clínico de las alteraciones observadas en el patrón EEG del sueño de los sujetos, quienes, con toda probabilidad, difieren en cuanto a su requerimiento de este tipo de sustancias al contrastarlos con pacientes ansiosos, insomnes, etc. No obstante, es posible señalar la utilidad de este tipo de caracterizaciones de las modificaciones producidas por estos medicamentos, antes de señalarlos como los fármacos de elección en la forma tan extensa en que ha sucedido desde su síntesis. En la medida en que logren comprenderse los aspectos más oscuros acerca de sus acciones, podrán justificarse sus alcances terapéuticos.

Finalmente, es imperativo ampliar los conceptos clásicos de los *centros cerebrales* para considerar los paradigmas que proponen al cerebro y sus vastas redes neurales como un sistema jerárquico en el cual cada componente de un nivel forma parte de un microsistema que sirve de base a la circuitería neural de los niveles superiores, lo cual posibilita las manifestaciones conductuales más variadas. En nuestra opinión, este tipo de aproximaciones, ya neurofisiológicas y funcionales (Delgado, 1981; Hobson y col., 1986; Luria, 1979), ya biomatemáticas (Amari, 1977; Amari y Arbib, 1977), serán de utilidad para mayores avances en la comprensión integrada de una diversidad de aspectos relacionados con el fenómeno del sueño, entre los cuales puedan ubicarse los resultados de este trabajo; en parti-

cular, quizá también resulte beneficiada la opinión de que los dinámicos sistemas inhibitorios del cerebro son tan importantes para la reactividad conductual como los excitatorios, aunque se ha descuidado su estudio, y que no puede dissociarse tal armonía, como tampoco pueden serlo los procesos del sueño y la vigilia.

IX. BIBLIOGRAFIA

- Abernethy, D. R., Greenblath, D. J. y Shader, R. I. Benzodiazepine hypnotic metabolism: drug interactions and clinical implications. *Acta psychiatr. scand.*, 1986, 74, Suppl.: 32-38.
- Akert, K. The anatomical substrate of sleep. *Progr. Brain Res.*, 1965, 18: 9-19.
- Alcaraz, V.M. La ontogenia del sueño y la conciencia. En: A. Fernández-Guardiola (Ed.), *La Conciencia*. Trillas, Mexico, 1979: 201-214.
- Amari, S. A mathematical approach to neural systems. En: J. Metzler (Ed.), *Systems Neuroscience*. Academic Press, New York, 1977: 67-118.
- y Arbib, M. A. Competition and cooperation in neural nets. *Ibidem*, 1977: 119-166.
- Ananth, J. Benzodiazepines: selective administration. *Journal of Affective Disorders*, 1987, 13: 99-108.
- Anders, T.F., Carskadon, M.A. y Dement, W.C. Sleep and sleepiness in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 1980, 127:29-43.
- Anders, T.F., Emde, R. y Parmelee, A (Eds.). *Manual of Standardized Terminology Techniques and Criteria for Scoring of States of Sleep and Wakefulness in Newborn Infants*. Brain Information Service/Publication Office, Los Angeles, 1971.
- Anokhin, P. K. The electroencephalogram as a resultant of ascending influences on the cells of the cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 16: 27-43.
- Arechiga, H. Los ritmos biológicos. En: F. Blanck de Cerejido (Ed.), *Del Tiempo. Cronos, Freud, Einstein y los genes*. Folios Ediciones, Mexico, 1983: 62-84.
- Aschoff, J. Circadian rhythms in man. En: J. Brady (Ed.), *Biological Timekeeping*. Cambridge University Press, Cambridge, 1982: 143-158.
- Aserinsky, E. y Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 1953, 118: 273-274.
- Ayd, F. J. Benzodiazepines 1980: Current update. Social misuse and abuse. *Psychosomatics*, 1980, 21, Suppl.: 21.
- Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis of the development of rehabilitation procedures for hemiplegia. *Scand. J.*

- Baghdoyan, H. A., Rodrigo-Angulo, M. L., McCarley, R.W. y Hobson, J. A. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res.*, 1984, 306: 39-52.
- Basile, A. S., Paul, S. M. y Skolnick, P. Adrenalectomy reduces the density of "peripheral-type" binding sites for benzodiazepines in the rat kidney. *European J. Pharmacol.*, 1985, 110: 149-150.
- Basler, K., Largo, R.H. y Molinari, L. Die Entwicklung des Schlafverhaltens in den ersten fünf Lebensjahren (Summary) *Helv. paediat. Acta*, 1980, 35: 211-223.
- Bayes, R. Biorretroalimentación y efecto placebo. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 1983, 15: 63-85.
- Beaumont, K., Healy, D. P. y Fanestil, D. D. Autoradiographic localization of benzodiazepine receptors in the rat kidney. *Am. J. Physiol.*, 1984, 247 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 16): F718-F724.
- Benoit, O., Parot, S. y Garma, L. Evolution during the night of REM sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1974, 36: 245-251.
- Berry, D.T. y Webb, W.B. Sleep and cognitive functions in normal older adults. *Journal of Gerontology*, 1985, 40: 331-335.
- Biggio, G., Serra, M., Coneas, A., Mele, S., Montaldo, S. y Corda, M.G. Multiple benzodiazepine receptors are present in the human brain. *Abstracts Society for Neuroscience*. 14th. Annual Meeting, Anaheim, Calif., 1984.
- Bixler, E.O., Kales, A., Jacoby, J.A., Soldatos, C.R. y Vela-Bueno, A. Nocturnal sleep and wakefulness: effects of age and sex in normal sleepers. *Intern. J. Neuroscience*, 1984, 23: 33-42.
- Bloom, F. E. Neural mechanisms of benzodiazepine actions. *Am. J. Psychiatry*, 1977, 134: 669-672.
- Bolger, G. T., Weissman, B. A., Lueddens, H., Basile, A. S., Mantione, C. R., Barrett, J. E., Witkin, J. M., Paul, S. M. y Skolnick, P. Late evolutionary appearance of "peripheral-type" binding sites for benzodiazepines. *Brain Res.*, 1985, 338: 366-370.
- Bonvallet, M. y Bloch, V. Bulbar control of cortical arousal. *Science*, 1961, 133: 1133-1134.
- Borbely, A.A. Sleep regulation: circadian rhythm and homeostasis. En: D. Ganten, y D. Pfaff (Eds.), *Sleep*.

- Clinical and Experimental Aspects. Springer, New York, 1982, p: 83-103.
- , Endogenous sleep-substances and sleep regulation. J. Neural Transm., 1986, 21, Suppl.: 243-254.
- , Mattmann, P., Loepfe, M., Strauch, I. y Lehmann, D. Effect of benzodiazepines hipnotics on all-night sleep EEG spectra. Human Neurobiol., 1985, 4: 189-194.
- Braestrup, C. y Squires, R. Brain specific benzodiazepine receptors. Br. J. Psychiat., 1978, 133: 249-260.
- Brailowsky, S. Teorias sobre las funciones del sueno. Psiquiatria, 1980, 10: 119-127.
- Breimer, D. D. Pharmacokinetics and metabolism of various benzodiazepines used as hypnotics. Br. J. cli. Pharmac., 1979, 8: 7S-13S.
- , Benzodiazepines: Pharmacokinetics and clinical implications. En: O. J. Rafaelsen y J. Ward (Eds.), Benzodiazepines: An update. Where do we go from here ?. F. Hoffmann-La Roche, Basle, 1986: 33-40.
- Bremer, F. Cerveau isole et physiologie du sommeil. Compt. Rend. Soc. Biol., 1935, 118: 1235-1241.
- , La formation reticulaire activatrice et le probleme physiologique du sommeil. Une evaluation. Acta neurol. belg., 1972, 72: 73-84.
- Brezinova, V. The number and duration of the episodes of the various stages of sleep in young and older people. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1975, 39: 273-278.
- Buser, P. Thalamic influences on the EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1964, 16: 18-26.
- Caballero, A. El ciclo vigilia-sueno del gato tras lesiones dorsopontinas. Rev. esp. Fisiol., 1983, 39: 373-384.
- Calvo, J. M., Badillo, S., Morales-Ramirez, M. y Palacios-Salas, P. The role of the temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats. Brain Res., 1987, 403: 22-30.
- Carskadon, M. A., Brown, E. D. y Dement, W. C. Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. Neurobiology of Aging, 1982, 3: 321-327.
- Cervantes-Leon, G. Bases neurofisiologicas de la conducta. Neurol. Neurocir. Psiquiatr., 1981, 22: 84-97.
- Cespuglio, R., Gomez, M. E., Walker, E. y Jouvet, M. Effets du

refroidissement et de la stimulation des noyaux du système du raphe sur les états de vigilance chez le chat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1979, 47: 289-308.

- Chambers, D. M., Jefferson, G. C. y Ruddick, C. A. Halothane-induced sleeping time in the mouse: its modification by benzodiazepines. *European J. Pharmacol.*, 1978, 50: 103-112.
- Chase, H. H. State-dependent motor control mechanisms of the pontine and medullary reticular formation. En: J. Szentagothai, M. Palkovits y J. Hamori (Eds.), *Regulatory Functions of the CNS. Motion and Organization Principles.* Akademiai Kiado, Budapest, 1981, 1: 321-323.
- Cochran, W. G. y Cox, G. M. *Diseños experimentales.* Trillas, Mexico, 1971.
- Coons, S. y Guillemainault, C. Development of consolidated sleep and wakeful periods in relation to the day/night cycle in infancy. *Development Medicine & Child Neurology*, 1984, 26: 169-176.
- Corsi, C. M. *Psicofisiología del Sueño.* Trillas, Mexico, 1983, 335 p.
- Costa, E., Corda, M. G. y Guidotti, A. On a brain polipeptide of benzodiazepine and putative effector for the recognition sites of benzodiazepines and beta carboline derivatives. *Neuropharm.*, 1983, 22: 1481-1492.
- Costa, E. y Guidotti, A. Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, 19: 531-545.
- Crick, F. H. C. Reflexiones en torno al cerebro. *Investigacion y Ciencia*, 1979, 38: 164-176.
- Cross, B. A. Unit response in the hypothalamus. En: W. F. Ganong y L. Martini (Eds.), *Frontiers in Neuroendocrinology.* Oxford University Press, Londond, 1973: 133-171.
- Crowell, D. H., Kapuniai, L. E., Boychuk, R. B., Light, M. J. y Hodgman, J. E. Daytime sleep stage organization in three-months-old infants. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1982, 53: 36-47.
- Czeisler, C. A., Weitzman, E. D., Moore-Ede, M. C., Zimmerman, J. C. y Knauer, R. S. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 1980, 210: 1264-1267.
- Czeisler, C. A., Zimmerman, J. C., Ronda, J. M., Moore-Ede, M. C. y Weitzman, E. D. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*, 1980, 2: 329-346.

- Davies, L. P. y Chow, C. Effect of some potent adenosine uptake inhibitors on benzodiazepine binding in the CNS. *Neurochem. Int.*, 1984, 6: 185-189.
- Davison, K., Farquharson, R. G., Khan, M. C. y Majid, A. A double-blind comparison of alprazolam, diazepam and placebo in the treatment of anxious out-patients. *Br. J. clin. Pharmac.*, 1985, 19, Suppl.: 37S-46S.
- Delgado, J. M. R. Introduction to psychophysiology today and tomorrow. En: G. Adam, I. Meszaros y E. I. Banyai (Eds.), *Brain and Behaviour*. Akademiai Kiado, Budapest, 1981, 17: 479-485.
- Dement, W.C. The occurrence of low voltage, fast electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1958, 10: 291-296.
- . The nature of sleep. A Symposium: The Pharmacology of Sleep. Fall Meeting, American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Stanford, California, Agosto 23-27, 1970.
- Dempsey, E. W. y Morison, R. S. The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.*, 1942, 35: 293-300.
- Dingenmanse, J. y Breimer, D. D. Benzodiazepine receptors. *Pharmacy International*, 1984, 5: 33-36.
- Drucker-Colin, R. R. Crossed-perfusion of sleep inducing brain tissue substance in conscious cats. *Brain Res.*, 1973, 56:123-134.
- . Neuroproteins, brain excitability and REM sleep. En: W. Fishbein (Ed.), *Advances in Sleep Research*. Sleep, Dreams and Memory. Spectrum, New York, 1981, 6: 73-94.
- y Bernal-Pedraza, J. G. Kainic acid lesions of gigantocellular tegmental field (FTG) neurons does not abolish REM sleep. *Brain Res.*, 1983, 272: 387-391.
- , Fernandez-Cancino, F. y Oksenberg, A. Is vasoactive intestinal polypeptide (VIP) a sleep factor? *Peptides*, 1984, 5: 837-840.
- Drucker-Colin R. R. y Gutierrez, M. C. Effects of forebrain lesions on release of proteins from midbrain reticular formation during the sleep-waking cycle. *Exp. Neurol.*, 1976, 52: 339-344.
- Drucker-Colin, R. R., Oksenberg, A. y Aguilar-Roblero, R. Neurotransmisores y neuromoduladores en el control del ciclo sueno-vigilia. En: H. Pasantes-Horales y H. Arechiga (Eds.),

Aminoácidos y Peptidos en la Integración de Funciones Nerviosas. UNAM, Mexico, 1983: 171-182.

- Drucker-Colin, R. R., Rojas-Ramirez, J. A., Vera-Trueba, J., Monroy-Ayala, G. y Hernandez-Peon, R. Effects of crossed-perfusion of the midbrain reticular formation upon sleep. Brain Res., 1970, 23: 269-273.
- Drucker-Colin, R. R., Spanis, C. W., Hauyadi, J., Sassin, J. F. y McGaugh, J. L. Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. Neuroendocrinology, 1975, 18: 1-8.
- Durrig, V., Tezak-Bencic, M., Vuletic, S. y Gorecan, V. Some characteristics of quiet sleep in appropriate for gestational age newborn infants. Waking and Sleeping, 1978, 2: 201-205.
- Eidelberg, E. "Phase reversal" of electrical activity in the cerebral cortex. First Conference on Neurobiology. Feedback Systems Controlling Nervous Activity. Villahermosa, Tabasco [Mexico], Abril 7-10, 1963.
- Ellinwood, E. H., Nikaido, A. M., Heatherly, D. G. y Bjornsson, T. D. Benzodiazepine pharmacodynamics: evidence for biophase rate limiting mechanisms. Psychopharmacology, 1987, 91: 168-174.
- Endo, S., Kobayashi, T., Yamamoto, T., Fukuda, H., Sasaki, M. y Ohta, T. Persistence of the circadian rhythm of REM sleep: a variety of experimental manipulations of the sleep-wake cycle. Sleep, 1981, 4: 319-328.
- Endo y Sasaki, M. The possible mechanisms of the disturbed circadian sleep-wake rhythm after time zone changes. Sangyo Ika Daigaku Zasshi, 1985, 1:7 Suppl.: 151-161.
- Fares, F. y Gavish, M. Characterization of peripheral benzodiazepine binding sites in human term placenta. Biochem. Pharmac., 1986, 35: 227-230.
- Fares, F., Weizman, A., Zlotogorski, D. y Gavish, M. Ontogenetic development of peripheral benzodiazepine binding sites in rat brain, heart and lung. Brain Res., 1987, 408: 381-384.
- Farmacos de Abuso. Prevencion, Informacion Farmacologica y Manejo de Intoxicaciones. Programa Nacional de Combate a los Problemas de las Drogas. CEHEF, Mexico, 1976, 239 p.
- Faul, R. L. M. y Villiger, W. Benzodiazepine receptors in the human spinal cord: a detailed anatomical and pharmacological study. Neuroscience, 1986, 17: 791-802.
- y Holford, N. H. G. Benzodiazepine receptors in the human cerebellar cortex: a quantitative autoradiographic and pharmacological study demonstrating the predominance of type

- I receptors. Brain Res., 1987, 411: 379-385.
- Faure, J. Le sommeil "paradoxal" du lapin dans ses aspects anatomo-funcionels et hormonaux. C. N. R. S., 1965, (127): 241-283.
- Fawcett, J. y Kravitz, H. M. Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy and mechanism of action. Pharmacotherapy, 1982, 2: 243-254.
- Feinberg, I., Fein, G., Floyd, T. C. y Aminoff, M. J. Sleep EEG waveform profiles in young and elderly normal subjects. En: C. Perris, G. Strowe y B. Jansson (Eds.), Biological Psychiatry 1981. Biomedical Press, Elsevier/North Holland, 1981: 294-297.
- . Delta (.5-3 Hz) EEG waveforms during sleep in young and elderly normal subjects. En: M. Chase y E. Weitzman (Eds.), Sleep Disorders: Basic and Clinical Research. Spectrum Publications, New York, 1983: 449-462.
- Fernandez-Guardiola, A. Mecanismos y funciones del sueno normal. Salud Mental, 1978, 1: 6-15.
- y Calvo, J. M. Sueno y Vigilia. SEP, 1988, en prensa.
- , Jurado, J. L. y Calvo, J. M. Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's nonlimbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. En: J. A. Wada (Ed.), Kindling 2. Raven Press, New York, 1981: 123-135.
- , Jurado, J. L. y Solis, H. Efecto del triazolam durante una prueba poligrafica y conductual de vigilancia. Rev. Med. (Mex.), 1978, 57: 76-85.
- . The effect of triazolam on insomniac patients using a laboratory sleep evaluation. Curr. Therap. Res., 1981, 29: 950-958.
- , Jurado, J. L. y Aguilar-Jimenez, 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. Curr. Therap. Res., 1984, 35: 1000-1009.
- Freud, S. [1895 (1950)] Proyecto de una Psicología para neurologos. Obras Completas. Tomo I. Biblioteca Nueva, Madrid, 1981, 1179 p.
- Fry, J. Sleep disorders. Medical Clinics of North America, 1987, 71: 95-110.
- De la Fuente, J. R. Algunos aspectos sobre farmacocinecia y mecanismos de accion de los tranquilizantes. Salud Mental,

- . Psicofarmacos en medicina interna. II Tranquilizantes. Rev. Invest. Clin. (Mex.), 1983, 35: 315-325.
- Fuxe, K. y Lidbrink, P. Biogenic amine aspects of sleep and waking. En: W. P. Koella y P. Levin (Eds.), Sleep. Physiology, Biochemistry, Psychology, Pharmacology, Clinical Implications. Karger, Basel, 1973: 12-26.
- Gaillard, J. M. Organization temporelle des stades du sommeil chez l' homme. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1977, 42: 754-760.
- . Physiologie du sommeil et physiopathologie de l' insomnie. Schweiz. med. Wschr., 1979, 109: 97-103.
- . Electrophysiological semeiology of sleep. Experientia, 1980, 36: 3-6.
- . Biochemical pharmacology of paradoxical sleep. Br. J. clin. Pharmac., 1983, 16: 205S-230S.
- . Sommeil et psychotropes. J. Pharmacol. (Paris), 1984, 15: 389-399.
- . Neurochemical regulation of the states of alertness. Annals of Clinical Research, 1985, 17: 175-184.
- , Bert, J. y Klein, M. Temporal organization of sleep stages in man and in three monkey species: a interspecific comparison. Physiol. Behav., 1979, 23: 639-643.
- Gaillard, J. M. y Blois, R. Spindles density in sleep of normal subjects. Sleep, 1981, 4: 385-391.
- Gallager, D. W. Benzodiazepines and gamma-aminobutyric acid. Sleep, 1982, 5, Suppl.: S3-S11.
- Garrett, K. M. y Tabakoff, B. The development of type I and type II benzodiazepine receptors in the mouse cortex and cerebellum. Pharmacol. Biochem. Behav., 1985, 22: 985-992.
- Garvish, M. y Fares, F. The effect of freezing and thawing or of detergent treatment on peripheral benzodiazepine binding: the possible existence of an endogenous ligand. European J. Pharmacol., 1985, 107: 283-284.
- Goeders, N. E. y Kuhar, M. J. Benzodiazepine receptor binding in vivo with [3H]-Ro 15-1788. Life Sci., 1985, 37: 345-355.
- Greenblatt, D. J., Divoll, M., Abernethy, D. R. y Shader, R. I. Benzodiazepine hypnotics: Kinetic and therapeutic options. Sleep, 1982, 5, Suppl.: S18-S27.

- Griauzde, M. L., Chen, E. H. y Radulovacki, M. Effects of diazepam on sleep, temperature, 5-hydroxyindolacetic and homovanillic acids in cisternal cerebrospinal fluid of cats. *Pharmacology*, 1979, 19: 149-155.
- Gutwein, B. M. y Fishbein, W. Paradoxical sleep and memory (I): selective alterations following enriched and impoverished environmental rearing. *Brain Res. Bull.*, 1980a, 5: 9-12.
- . Paradoxical sleep and memory (II): sleep circadian rhythmicity following enriched and impoverished environmental rearing. *Brain Res. Bull.*, 1980b, 5: 105-109.
- Haefely, W. E. Central actions of benzodiazepines: General introduction. *Brit. J. Psychiat.*, 1978, 133: 213-238.
- . Benzodiazepine interactions with GABA receptors. *Neurosci. Lett.*, 1984, 47: 201-206.
- y Mohler, H. Mechanisms of action of the benzodiazepines. *F. Hoffmann-La Roche, Basle*, 1983: 3-48.
- Haber, A. y Runyon, R. P. *Estadística General*. Fondo Educativo Interamericano, Mexico, 1973, 371 p.
- Halasz, P., Pal, I. y Rajna, P. K-complex formation of the EEG sleep. A survey and new examinations. *Acta Physiologica Hungarica*, 1985, 65: 3-35.
- Hantraye, P., Brouillet, E., Chavoix, C., Guibert, B., De la Sayette, V., Naquet, R. y Maziere, M. Etude des sites de liaison spécifiques des benzodiazepines par tomographie par emission de positons chez le babouin (*Papio papio*) vivant. *Therapie*, 1987, 42: 493-498.
- Harper, R.M., Leake, B., Miyahara, L., Mason, J., Hoppenbrouwers, T., Serman, M. B. y Hodgman, J. Temporal sequencing in sleep and waking states during the first 6 months of life. *Exper. Neurol.* 1981, 72: 294-307.
- Hebebrand, J., Friedl, W., Breidenbach, B. y Propping, P. Phylogenetical comparison of the photoaffinity-labeled benzodiazepine receptor subunits. *J. Neurochem.*, 1987, 48: 1103-1108.
- Hernandez-Peon, R. Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. En: A. Akert, C. Bally y J. P. Schade (Eds.), *Sleep Mechanisms: Progress in Brain Research*. Elsevier, Amsterdam, 1965a, 18: 96-117.
- . Die neuralen grundlagen des schlafes (Summary). *Arzn. Fors.*, 1965b, 15: 1099-1118.
- . Mecanismos cerebrales del sueño, la vigilia y los ensuenos. *Neurol. Neurocir. Psiquiatr.*, 1981a, 22: 104-130.

- . Modelo neurofisiológico de los procesos psíquicos conscientes e inconscientes. *Neurol. Neurocir. Psiquiatr.*, 1981b, 22: 131-155.
- y Chavez-Ibarra, G. Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1963a, 24, Suppl.: 188-198.
- , Morgane, P. J. y Timon-Laria, C. Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behavior. *Exper. Neurol.*, 1963b, 8: 93-111.
- Hindmarch, I. Benzodiazepines and sleep. En: Burrows, Norman y Davies (Eds.), *Antianxiety Agents*. Elsevier, New York, 1984: 217-229.
- Hirsch, J. D. Peripheral and central-type benzodiazepine binding sites in mammalian ocular tissues. *Exp. Eye Res.*, 1984, 38: 101-104.
- Hobson, J. A. The cellular basis of sleep cycle control. En: E. D. Weitzman (Ed.), *Advances in Sleep Research*. Spectrum Publications, New York, 1974, 1: 217-250.
- . Toward a cellular neurophysiology of the reticular formation: conceptual and methodological milestones. En: J. A. Hobson y M. A. B. Brazier (Eds.), *The Reticular Formation Revisited*. Raven Press, New York, 1980: 7-29.
- . Sleep mechanisms and pathophysiology: some clinical implications of the reciprocal interaction hypothesis of sleep cycle control. *Psychosomatic Medicine*, 1983, 45: 123-140.
- , Lydic, R. y Baghdoyan, H. A. Evolving concepts of sleep cycle generation: from brain centers to neuronal populations. *The Behavioral and Brain Sciences*, 1986, 9: 371-448.
- y McCarley, R. W. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 1975, 189: 55-58.
- y Steriade, M. Neuronal basis of behavioral state control. En: V. Mountcastle (Ed.), *Handbook of Physiology. The Nervous System. Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*. American Physiological Society, Washington, 1986, 4: 701-823.
- Honda, K., Komoda, Y., Nishida, S., Nagasaki, H., Uchizono, K. e Inoue, S. Uridine as an active component of sleep-promoting substance: its effects on the nocturnal sleep in rats. *Neurosci. Res.*, 1984, 1: 243-252.

- Horne, J. A. Factors relating to energy conservation during sleep in mammals. *Physiol. Psychol.*, 1977, 5: 403-408.
- Hubel, D. H. El cerebro. *Investigacion y ciencia*, 1979, 38: 9-22.
- Inoue, S., Honda, K. y Komoda, Y. Sleep-promoting substances. En: A. Wauquier et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1985: 305-318.
- Jacklet, J. W. Circadian clock mechanisms. En: J. Brady (Ed.), *Op. cit.*, 1982: 173-188.
- Jacqmin, P. y Lesne, M. Les benzodiazepines: aspects pharmacodynamiques. *J. Pharm. Belg.*, 1985,40: 35-54.
- Jasper, H. H. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1958, 10: 371-375.
- Jensen, Ad. E. Mito y Culto entre los Pueblos Primitivos. Fondo de Cultura Economica, Mexico, 1975.
- Johns, M. W. Sleep and hipnotic drugs. *Drugs*, 1975, 9: 448-478.
- Johnson, D. A. W. The use of benzodiazepine in depression. *Br. J. clin. Pharmac.*, 1985, 19, Suppl.: 31S-36S.
- Johnson, L. C. The REM cycle is a sleep-dependent rhythm. *Sleep*, 1980, 2: 299-307.
- , Spinweber, C. L., Seidel, W. F. y Dement, W. C. Sleep spindle and delta changes during chronic use of a short-acting and long-acting benzodiazepine hipnotic. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1983, 55: 662-667.
- Jouvet, M. Etude de la dualite des etats de sommeil et des mecanismes de la phase paradoxale. *C. N. R. S.*, 1963, (127): 397-449.
- , The states of sleep. *Sci. Amer.*, 1967, 216: 62-72.
- , Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 1969, 163: 32-41.
- , The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.*, 1972, 64: 166-307.
- , Essai sur le reve. *Arch. ital. Biol.*, 1973, 111: 564-576.
- , Serotonin and Sleep. En: J. J. Bloom (Ed.), *Biogenic Amines as Physiological Regulators*. Prentice-Hall, New York, 1979: 321-340.
- , Mecanismos des etats de sommeil. En: O. Benoit (Ed.), *Physiologie du Sommeil. Son Exploration Fonctionnelle*.

Mason, Paris, 1984: 1-18.

- , Michel, F. y Courjon, J. Aspects electroencephalographiques de deux mecanismes inhibiteurs, telencephalique et rhombencephalique, entrant en jeu au cours du sommeil. *Journal de Physiologie*, 1959a, 51: 490-492.
- . Sur la mise en jeu de deux mecanismes a expression electroencephalographique differente au cours du sommeil physiologique chez le chat. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1959b, 248: 3043-3045.
- . Sur un stade d'activite electrique cerebral rapide au cours du sommeil physiologique. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1959c, 153: 1024-1028.
- Jovanovic, U. J. The sleep waking cycle in healthy test subjects. *Waking and Sleeping*, 1976, 1: 7-26.
- Juvancz, P. The effect of raphe lesion on sleep in the rat. *Brain Res.*, 1980, 194: 371-376.
- Katin, K. I. Preoptic area unit activity during sleep and wakefulness in the cat. *Exp. Neurol.*, 1984, 83: 347-357.
- , Bliwise, D. L., Gleason, C., Nino-Murcia, G., Dement, W. C. y Libet, B. Sleep disturbance produced by electrical stimulation of the locus coeruleus in a human subject. *Biol. Psychiatry*, 1986, 21: 710-716.
- Kales, A. y Kales, J. D. Sleep disorders. Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. *The New England Journal of Medicine*, 1974, 290: 487-499.
- Kales, J. D. y Kales, A. Nocturnal psychophysiological correlates of somatic conditions and sleep disorders. *Int'l. J. Psychiatry in Medicine*, 1975, 6: 43-62.
- , Jacobson, A., Co, J. y Green, J. Baseline sleep and recall studies in children. *Psychophysiology*, 1968, 4: 391.
- Karacan, I., Salis, P. J., Thornby, J. I. y Williams, R. L. The ontogeny of nocturnal penile tumescence. *Waking and Sleeping*, 1976, 1: 27-44.
- Kawato, M., Fujita, K., Suzuki, R. y Winfree, A. A three-oscillator model of the human circadian system controlling the core temperature rhythm and the sleep-wake cycle. *J. theor. Biol.*, 1982, 98: 369-392.
- Kirk, R. E. *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. Brooks/Cole Publishing Co., California, 1968, 577 p.
- Kiyono, S., Seo, M. y Shibagaki, M. Effects of enriched and

- isolated environments upon the sleep parameters in rats. Jpn. J. NRA., 1980, 6, Suppl.: 188-191.
- . Effects of rearing environments upon sleep-waking parameters in rats. *Physiol. Behav.*, 1981, 26: 391-394.
- Kleitman, N. Not only sleep -wakefulness as well ! *Waking and Sleeping*, 1977, 1: 121.
- Koella, W. P. The organization and regulation of sleep. A review of the experimental evidence and a novel integrated model of the organizing and regulating apparatus. *Experientia*, 1984, 40: 309-408.
- Korner, A. Growth hormone control of biosynthesis of protein and ribonucleic acid. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1965, 21: 205-238.
- Kronauer, R. E. Reply to R. A. Wever. *Am. J. Physiol.*, 1982, 242: R22-R24.
- , Czeisler, C. A., Pilato, S. F., Moore-Ede, M.C. y Weitzman, E. D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. *Am. J. Physiol.*, 1982, 242: R3-R17.
- Kronholm, E. y Hyyppa, M. T. Age-related sleep habits and retirement. *Ann. clin. Res.*, 1985, 17: 257-264.
- Krueger, J. H. Endogenous sleep factors. En: A. Wauquier et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1985: 319-331.
- , Pappenheimer, J. P. y Karnovsky, M. L. The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *J. Biol. Chem.*, 1982, 257: 1664-1669.
- Krueger, J. H., Walter, J. y Levin, C. Factor S and related somnogens: an immune theory for slow-wave sleep. En: D. J. McGinty, R. R. Drucker-Colin, A. Morrison y L. Parmeggiani (Eds.), *Brain Mechanisms of Sleep*. Raven Press, New York, 1985: 253-276.
- Lader, M. Pharmacokinetics. En: M. Lader, *Introduction to Pharmacology*. Scope-Upjohn, Kalamazoo, 1980: 43-50.
- . Sedatives, anxiolytics, and hypnotics. *Ibid.*: 94-103.
- . Clinical pharmacology of benzodiazepines. *Ann. Rev. Med.*, 1987, 38: 19-28.
- Lagier, G. Troubles possibles apres arret d' un traitement prolonge par les benzodiazepines chez l' homme (toxicomanies exclues). *Therapie*, 1985, 40: 51-57.
- Lazorthes, G. El Cerebro y la Mente. CONACYT-Castell, Mexico,

1983, 215 p.

- Lo, M., Niehoff, D., Kuhar, M. J. y Snyder, S. Differential localization for type 1 and type 2 benzodiazepine binding sites in substantia nigra. *Nature*, 1983, 306: 57-60.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N. y Hobart, G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, 1935a, 81: 597-598.
- . Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, 1935b, 82: 198-200.
- Luna-Villegas, G. Alteraciones en los sistemas oscilatorios ultradianos del sueño MOR por la administración de benzodiazepinas. I Congreso Nacional Estudiantil de Investigación en el Área de la Salud. Fac. de Medicina, UNAM México, Diciembre 1-4, 1987: 194.
- Luria, A. R. *El Cerebro en Acción*. Fontanella, Barcelona, 1979, 383 p.
- McCarley, R. W. Pontine brainstem neuronal activity and REM sleep control mechanisms. En: J. Szentagotai et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1981, 1: 292-299.
- . Advances in benzodiazepine research: receptors, kinetics, and clinical hypnotic use. *Sleep*, 1982, 5: S1-S2.
- y Hobson, J. A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 1975, 189: 58-60.
- McElroy, J. F., Feldman, R. S. y Meyer, J. S. A comparison between chlordiazepoxide and CL 218, 872, a synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors, on serotonin and catecholamine turnover in brain. *Psychopharmacology*, 1986, 88: 105-108.
- Mendelson, W. B. GABA-benzodiazepine receptor-chloride ionophore complex: implications for the pharmacology of sleep. En: A. Wauquier et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1985: 229-235.
- , Gillin, J. C. y Wyatt, R. J. *Human Sleep and its Disorders*. Plenum Press, New York, 1977, 260 p.
- Mestre, H., Carriot, T., Belin, C., Uzan, A., Renault, C., Dubroeuq, M. C., Guerey, C. y Le Fur, G. Electrophysiological and pharmacological characterization of peripheral benzodiazepine receptors in a guinea pig heart preparation. *Life Sci.*, 1984, 35: 953-962.
- Miller, N. E. y Bartus, R. T. Sleep, sleep pathology, and psychopathology in later life: A new research frontier. *Neurobiology of Aging*, 1982, 3: 283-286.

- Mills, J. N. Circadian rhythms during and after three months in solitud underground. *J. Physiol.*, 1964, 174: 217-231.
- Mirmiran, H., Van den Dungen, H. y Uylings, H. B. M. Sleep patterns during rearing under different environmental conditions in juvenile rats. *Brain Res.*, 1982, 233: 287-298.
- Mohler, H. y Okada, T. Benzodiazepine receptors: demonstration in the central nervous system. *Science*, 1977, 198: 849-851.
- Mohler, 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.*, 1978, 22: 985-996.
- Monnier, M. y Gaillard, J. M. Biochemical regulation of sleep. *Experientia*, 1980, 36: 21-24.
- Monnier, M., Hatt, A. M., Dudler, L., Cueni, L. B. y Schoenenberger, G. A. Humoral transmission of sleep. VI Purification and assessment of a hypnogenic fraction of "Sleep dialyzate" (Factor delta). *Pfluegers Arch.*, 1972, 331: 257-265.
- Monnier, M., Koller, T. y Graber, S. Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation. *Exp. Neurol.*, 1963, 8: 264-277.
- Montaldo, S., Serra, M., Concas, A., Corda, M. G., Mele, S. y Biggio, G. Evidence for the presence of benzodiazepine receptor subclasses in different areas of the human brain. *Neurosci. Lett.*, 1984, 52: 263-268.
- Moore-Ede, M. C., Sulzman, F. M. y Fuller, C. A. Organization of the circadian timing system. En: M. C. Moore-Ede, F. M. Sulzman y C. A. Fuller (Eds.), *The Clocks That Time Us*. Harvard University Press, Massachusetts, 1982a: 113-151.
- . The neural basis of circadian rhythmicity. En: M. C. Moore-Ede, F. M. Sulzman y C. A. Fuller (Eds.), *Op. cit.*, 1982b: 152-200.
- Morgane, P. J. y Stern, W. C. Serotonin in the regulation of sleep. En: W. Essman (Ed.), *Serotonin in Health and Disease. Physiological Regulation and Pharmacological Action*. Spectrum Publications, New York, 1978, 2: 205-245.
- Horuzzi, G. Reticular influences on the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 16:2-17.
- . The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.*, 1972, 64: 1-165.
- y Hagoun, H. W. Brain stem reticular formation and

- activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1949, 1: 455-473.
- Mouret, J. y Coindet, J. Poligraphic evidence against a critical role of the raphe nuclei in sleep in the rat. *Brain Res.*, 1980, 186: 273-287.
- Myslobodsky, M. S. y Mansour, R. Hypersynchronisation and sedation produced by GABA-transaminasa inhibitors and picrotoxin: does GABA participate in sleep control? *Waking and Sleeping*, 1979, 3: 245-254.
- Nagasaki, H., Iriki, M., Inoue, S. y Uchizono, K. The presence of a sleep promoting material in the brain of sleep-deprived rats. *Proc. Jpn. Acad.*, 1974, 50: 241-246.
- Nagasaki, H., Kitama, K., Valatx, J. L. y Jouvet, M. Sleep-promoting effect of the sleep-promoting substance (SPS) and delta sleep-inducing peptide (DSIP) in the mouse. *Brain Res.*, 1980, 192: 276-280.
- Nakamura, Y., Chandler, S. H. y Chase, M. H. Intracellular analysis of motoneuron activity during sleep and wakefulness. En: J. Szentagothai et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1981, 1: 301-307.
- Nanopoulos, D., Belin, M. F., Maitre, M. y Pujol, J. F. Immunocytochimie de la glutamate decarboxylase: mise en evidence d'elements neuronaux GABAergiques dans le noyau raphe dorsalis du rat. *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 1980, 290: 1153-1156.
- Narikashvili, S. P. Some data on cortical regulation of subcortical activity. *First Conference on Neurobiology. Feedback Systems Controlling Nervous Activity.* Villahermosa, Tabasco [Mexico], Abril 7-10, 1963.
- O'Connor, W. T., Earley, B. y Leonard, B. E. Antidepressant properties of the triazolobenzodiazepines, alprazolam and adinazolam: studies on the olphactory bulbectomized rat model of depression. *Br. J. clin. Pharmacol.*, 1985, 19, Suppl.: 45S-56S.
- Olsen, R. W. Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex. *Pharmacol. Toxicol.*, 1982, 22: 245-277.
- Ornitz, E. M., Ritvo, E. R., Carr, E. M., Panman, L. M. y Walter, R. D. The variability of the auditory averaged evoked response during sleep and dreaming in children and adults. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1967, 22: 514-524.
- Pappenheimer, J. R., Miller, T. B. y Goodrich, C. A. Sleep promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep deprived goats. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1967, 58: 543-547.

- Parmeggiani, P.L. Interaction between sleep and thermoregulation. Waking and Sleeping, 1977, 1: 123-132.
- . Behavioral phenomenology of sleep (somatic and vegetative). Experientia, 1980, 36: 6-11.
- Pavlov, I. P. (1922) Il Riflesso Condizionato. Riuniti, Roma, 1973, 164 p.
- Persson, A., Ehring, E., Eriksson, L., Farde, L., Hedstrom, C-G., Litton, J-E., Mindus, P. y Sedvall, G. Imaging of [¹¹C]-labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors in the human brain by positron emission tomography. J. psychiat. Res., 1985, 19: 609-622.
- Peterson, S. L. y Fryre, G. D. Glycine potentiates diazepam anticonvulsant activity in electroshock seizures of rats: possible sites of interaction in the brainstem. Brain Res. Bull., 1987, 18: 715-721.
- Phillis, J. W. y Wu, P. K. Adenosine and benzodiazepine action. En: E. Usdin, P. Skolnick, J. Tallman, D. Greenblatt, y S. Paul (Eds.), Pharmacology of Benzodiazepines. McMillan Press, London, 1982: 497-505.
- Pieri, L. Benzodiazepines: The mechanism of action. En: O. J. Rafaelsen y J. Ward (Eds.), Op. cit., 1986: 17-32.
- Platonov, K. La doctrina de I. Pavlov sobre el sueño, la hipnosis y la acción de la palabra. En: K. Platonov, La Palabra como Factor Fisiológico y Terapéutico. Ediciones en Lenguas Extranjeras, Moscú, 1958, 483 p.
- Pompeiano, O. Ascending and descending influences of somatic afferent volleys in unrestrained cats: supraspinal inhibitory control of spinal reflexes during natural and reflexly induced sleep. C. N. R. S., 1963 (127): 309-395.
- Porceddu, M. L., Corda, M. G., Sanna, E. y Biggio, G. Increase in nigral type II benzodiazepine recognition sites following striatonigral denervation. European J. Pharmacol., 1985, 112: 265-267.
- Posadas, A. A. y Rojas, J. R. Avances en el estudio de las benzodiazepinas y su efecto sobre el sueño y el apetito. En: C. M. Contreras, C. Cortinas de Nava y L.A. Barragan (Eds.), Avances en el Mecanismo de Acción de Fármacos. Masson, México, 1984: 197-207.
- Prospero, O. G. Peptidos y sueño: efectos del polipeptido vasoactivo intestinal (VIP) y del líquido cefalorraquídeo (LCR) de gatos privados de sueño sobre el insomnio producido por PCPA. Tesis de Maestría, Fac. de Psicología, UNAH, 1987.

- Rago, L. K., Kivvet, R. A. K., Harro, J. E. y Allikmets, L. H. Benzodiazepine binding sites in mice forebrain and kidneys: evidence for similar regulation by GABA agonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986, 24: 1-3.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (Eds.), Berger, R. J., Dement, W. C., Jacobson, A., Johnson, L. C., Jouvvet, M., Monroe, L. J., Oswald, I., Roffwarg, H. P., Roth, B. y Walter, R. D. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service, U. S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1968.
- Regan, J. W., Roeske, W. R. y Yamamura, H. I. 3H-Flunitrazepam binding to bovine retina and the effect of GABA thereon. *Neuropharmacology*, 1980, 19: 413-414.
- Rektor, I., Bryere, P., Silva-Barrat, C. y Menini, C. Stimulus-sensitive myoclonus of the baboon *Papio papio*: Pharmacological studies reveal interactions between benzodiazepines and the central cholinergic system. *Exp. Neurol.*, 1986, 91: 13-22.
- Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., Taska, L. S., Hoch, C. C., Sewitch, D. E. y Spiker, D. G. Sleep of healthy seniors: a revisit. *Sleep*, 1985, 8: 20-29.
- Richards, J. G. y Mohler, H. Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology*, 1984, 23: 233-242.
- y Haefely, W. Benzodiazepine binding sites: receptors or acceptors? *Trends Pharmac. Sci.*, 1982, 3: 233-235.
- Richards, J. G., Schoch, P., Haring, P., Takacs, B. y Mohler, H. Resolving GABA_A/benzodiazepine receptors: cellular and subcellular localization in the CNS with monoclonal antibodies. *J. Neurosci.*, 1987, 7: 1866-1886.
- Rickels, K. Clinical pharmacology of benzodiazepines. *Pharmacopsychiat.*, 1985, 18: 156-159.
- Riou, F., Cespuglio, R. y Jouvvet, M. Endogenous peptide and sleep in the rat: I Peptides decreasing paradoxical sleep. *Neuropeptides*, 1982a, 2: 243-254.
- . Endogenous peptide and sleep in the rat: II Peptides without significant effect on the sleep-waking cycle. *Neuropeptides*, 1982b, 2: 255-264.
- . Endogenous peptide and sleep in the rat: III The hypnogenic properties of vasoactive intestinal polypeptide. *Neuropeptides*, 1982c, 2: 265-277.
- Roldan, E. y Weiss T. Neural mechanisms underlying sleep cycle in rodents. First Conference on Neurobiology. Feedback Systems

- Controlling Nervous Activity. Villahermosa, Tabasco [Mexico] Abril 7-10, 1963.
- Rossi, G. F. Neural regulation of sleep. *Experientia*, 1980, 36: 19-20.
- Roth, T., Harste, K. M., Zorick, F. J. y Kaffeman, M. E. The differential effects of short- and long-acting benzodiazepines upon nocturnal sleep and daytime performance. *Drug Res.*, 1980, 30: 891-894.
- , Zorick, F., Wittig, R. y Roehrs, T. Pharmacological and medical considerations in hypnotic use. *Sleep*, 1982, 5, Suppl.: S46-S52.
- Rothe, T., Schliebs, R. y Bigl, V. Benzodiazepine receptors in the visual structures of monocularly deprived rats. Effect of light and dark adaptation. *Brain Res.*, 1985, 329: 143-150.
- Rubinstein, E. H. y Delgado, J. M. R. Inhibition induced by forebrain stimulation in the monkey. *Am. J. Physiol.*, 1963, 205: 941-948.
- Sakai, K. Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. En: D. J. McGinty, R. R. et al. (Eds.), *Op. cit.* 1985: 111-137.
- y Jouvet, M. Brain stem PGO-on cells projecting directly to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res.*, 1980, 194: 500-505.
- Salamy, J. G. Sleep: some concepts and constructs. En: R. L. Williams e I. Karacan (Eds.), *Pharmacology of Sleep*. John Wiley & Sons, New York, 1976: 53-82.
- Salceda, R. Glicina. En: H. Pasantes-Morales y H. Arechiga (Eds.), *Op. cit.*, 1983: 71-82.
- Sastre, J. P., Sakai, K. y Jouvet, M. Persistence du sommeil paradoxal chez le chat apres destruction de l'aire gigantocellulaire du tegmentum pontique par l'acide kainique. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1979, 289: 959-964.
- Sato, T. N. y Neale, J. H. The type I and type II gamma-aminobutyric acid/benzodiazepine receptor: 1. purification and two-dimensional electrophoretic analysis of the receptor from cortex and cerebellum. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1987, 146: 568-574.
- Schallek, W. y Kuehn, A. Effects of benzodiazepines on spontaneous EEG and arousal responses of cats. *Brain Res.*, 1965, 18: 231-238.
- Scharf, H. B. y Feil, P. Acute effects of drug administration

- and withdrawal on the benzodiazepine receptor. *Life Sci.*, 1983, 32: 1771-1777.
- Schneider, D. Spatio-temporal properties of rapid eye movements in human REM sleep: I. Qualitative analysis. *Waking and Sleeping*, 1978a, 2: 63-67.
- . Spatio-temporal properties of rapid eye movements in human REM sleep: II. Quantitative analysis. *Waking and Sleeping*, 1978b 2: 69-74.
- Schulz, H., Dirlich, G., Balteskönig, S. y Zulley, J. The REM-NREM cycle: renewal process or periodically driven process? *Sleep*, 1980, 2: 319-328.
- Schulz, H., Masetani, R., Fagioli, I. y Salzarulo, P. Spontaneous awakening from sleep in infants. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1985, 61: 267-271.
- Schulz, H., Salzarulo, P., Fagioli, I. y Masetani, R. REM latency: development in the first year of life. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1983, 56: 316-322.
- Sechenov, I. M. (1863) *Los Reflejos Cerebrales*. Fontanella, Barcelona, 1978, 178 p.
- Segundo, J. P. y Moore, G. P. Functional significance of neuronal spike discharge parameters. *First Conference on Neurobiology. Feedback Systems Controlling Nervous Activity. Villahermosa, Tabasco [Mexico], Abril 7-10, 1963.*
- Shute, C. C. D. y Lewis, P. R. The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections. *Brain*, 1967, 90: 497-522.
- Sieghart, W. Benzodiazepine receptors: multiple receptors or multiple conformations? *J. Neural Transmission*, 1985, 63: 191-208.
- Silverstein, L. D. y Levy, C. M. The stability of the sigma sleep spindles. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1976, 40: 666-670.
- Sitaram, N. y Gillin, C. The effect of naloxone on normal human sleep. *Brain Res.*, 1982, 244: 387-392.
- . Acetylcholine: possible involvement in sleep and analgesia. En: K. L. Davis y Berger, P. A. (Eds.), *Brain Acetylcholine and Neuropsychiatric Disease*. Plenum Press, New York, 1979.
- Smith, D. y Gallagher, D. GABA, benzodiazepine and serotonergic receptor development in the dorsal raphe nucleus: electrophysiological studies. *Dev. Brain Res.*, 1987, 35: 191-198.

- Smith, J. R., Karacan, I. y Yang, M. Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1977, 43: 229-237.
- Snyder, S. H., Enna, S. J. y Young, A. B. Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines: Focus on neurotransmitters. *Am. J. Psychiatry*, 1977, 134: 662-665.
- Squires, R. F. y Braestrup, C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 1977, 166: 732-734.
- Stein, L., Belluzzi, J. D. y Wise, D. Benzodiazepines: Behavioral and neurochemical mechanisms. *Am. J. Psychiatry*, 1977, 134: 665-669.
- Stephens, D. N. y Schneider, H.H. Tolerance to the benzodiazepine diazepam in an animal model of anxiolytic activity. *Psychopharmacology*, 1985, 87: 322-327.
- Steriade, M. Mechanisms underlying cortical activation: neuronal organization and properties of the midbrain reticular core and intralaminar thalamic nuclei. En: O. Pompeiano y C. Ajmone-Marsan (Eds.), *Brain Mechanisms and Perceptual Awareness*. Raven Press, New York, 1981a: 327-377.
- . Midbrain reticular discharge related to forebrain activation processes. En: J. Szentagothai et al. (Eds.), *Op. cit.*, 1981b, 1: 283-292.
- Stern, W. C., Jalowiec, E., Shobshalowitz, H. y Morgane, P. J. Effects of growth hormone on sleep-waking patterns in cat. *Horm. Behav.*, 1975, 6: 189-196.
- Sternbach, L. H. (1979) The benzodiazepine story. Citado en: Posadas, A. A. y Rojas, J. R., *Op. cit.*, 1984: 197-207.
- Subhan, Z., Harrison, C. y Hindmarch, I. Alprazolam and lorazepam single and multiple-doses effects on psychomotor skills and sleep. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 30: 27-32.
- Susic, V. y Masirevic, G. Effects of delta sleep inducing peptide on sleep cycle of cats deprived of paradoxical sleep. *Arch. Int'l. Physiol. Bioch.*, 1985, 93: 271-277.
- Susuki, K., Inoue, O., Hashimoto, K., Yamasaki, T., Kuchiki, M. y Tamate, K. Computer-controlled large scale production of high specific activity [¹¹C]Ro 15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 1985, 36: 971-976.
- Sweetnam, P. W. y Tallman, J. F. Regional difference in brain benzodiazepine receptor carbohydrates. *Mol. Pharmacol.*, 1986, 29: 299-306.

- Takahashi, Y., Ebihara, S., Nakamura, Y. y Takahashi, K. Sleep-related growth hormone secretion in dogs after 8-hr forced wakefulness. En: M. Ito, N. Tsukahara, K. Kubota y K. Yagi (Eds.), Integrative Control Functions of the Brain. Kodansha, Tokyo, 1978: 389-391.
- Takahashi, Y., Kipnis, D. M. y Daughaday, W. H. Growth hormone secretion during sleep. The Journal of Clinical Investigation, 1968, 47: 2079-2090.
- Tallman, J. Benzodiazepines: from receptor to function in sleep. Sleep, 1982, 5: S12-S17.
- y Gallager, D. W. The GABA-ergic system: A locus of benzodiazepine action. Ann. Rev. Neurosci., 1985, 8: 21-44.
- Tanganelli, S., Bianchi, C. y Beani, L. The modulation of cortical acetylcholine release by GABA, GABA-like drugs and benzodiazepines in freely moving guinea-pigs. Neuropharmacology, 1985, 24: 291-299.
- Tanguay, P. E., Ornitz, E.M., Kaplan, A. y Bozzo, E. S. Evolution of sleep spindles in childhood. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1975, 38: 175-181.
- Tapia, R. Neurociencias. En: A. Pena (Ed.), La Biología Contemporánea. UNAM, Mexico, 1983, 1: 185-207.
- Thompson, R. F. Fundamentos de Psicología Fisiológica. Trillas, Mexico, 1982, 805 p.
- Thornby, J. I. Statistical considerations in the design and analysis of sleep research. En: R. L. Williams e I. Karacan (Eds.), Op. cit., 1976: 295-338.
- Tietz, E. I., Chiu, T. H. y Rosenberg, H. C. Pre- versus postsynaptic localization of benzodiazepine and B-carboline binding sites. J. Neurochem., 1985, 44: 1524-1534.
- Tietz, E. I., Rosenberg, H. C. y Chiu, T. H. Autoradiographic localization of benzodiazepine receptor downregulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1986, 236: 284-292.
- Tissot, R. Activation du système thalamique de projection diffuse par la stimulation GABAergique. L'Encephale, 1984, 10: 21-24.
- Touyz, S. W., Beumont, P. J. V., Saayman, G. S., Stern, D. A. y Zabow, T. Placebo and sleep patterns of normal young adults. Biol. Psychiat., 1978, 12: 481-484.
- Trifiletti, R. R. y Snyder, S. H. Localization of type I benzodiazepine receptors to postsynaptic densities in bovine brain. J. Neurosci., 1985, 5: 1049-1057.
- Trulson, M. E. y Jacobs, B. L. Raphe unit activity in freely

- moving cats: correlation with level behavioral arousal. Brain Res., 1979, 163: 135-150.
- y Morrison, A. R. Raphe unit activity during REM sleep in normal cats and in pontine lesioned cats displaying REM sleep without atonia. Brain Res., 1981, 226: 75-91.
- , Preussler, D. W., Howell, G. A. y Frederickson, C. J. Raphe unit activity in freely moving cats: effects of benzodiazepines. Neuropharmacology, 1982, 21: 1045-1050.
- Trulson, M. E. y Trulson, V. H. Activity of nucleus raphe pallidus neurons across the sleep-waking cycle in freely moving cats. Brain Res., 1982, 237: 232-237.
- Vertes, R. P. Brainstem control of the events of REM sleep. Progress in Neurobiology, 1984, 22: 241-288.
- Villablanca, J. R. La fisiología del sueño y la vigilia a la luz de las investigaciones en gatos con transección del mesencefalo. VI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas. Vina del Mar, Chile, 1964: 75-79.
- . Independent forebrain and brainstem controls for arousal and sleep. The Behavioral and Brain Sciences, 1981, 4: 494-496.
- Webb, W. B. The measurement and characteristics of sleep in older persons. Neurobiology of Aging, 1982, 3: 311-319.
- Weiss, T., Bures, J., Buresova, O. y Bohdanecky, Z. The role of cerebral cortex in interrelations between reticular formation, hippocampus and cortex. First Conference on Neurobiology. Feedback Systems Controlling Nervous Activity. Villahermosa, Tabasco [Mexico], Abril 7-10, 1963.
- Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, C. A. y Zimmerman, J.C. Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. Neurobiology of Aging, 1982, 3: 229-309.
- Wever, R. A. Properties of human sleep-wake cycles: parameters of internally synchronized free-running rhythms. Sleep, 1984, 7: 27-51.
- Winokur, A. y Rickels, K. Withdrawal and pseudowithdrawal from diazepam therapy. J. Clin. Psychiatry, 1981, 42: 442-444.
- , Greenblatt, D. J., Snyder, P. y Schatz, N. J. Withdrawal reaction from long-term, low-dosage administration of diazepam. Arch. Gen. Psychiatry, 1980, 37: 101-105.
- Wyatt, R. y Gillin, J. C. Biochemistry and human sleep. En: P. L. Williams e I. Karacan (Eds.), Op. cit., 1976: 239-274.
- Zulley, J. y Schulz, H. Sleep and body temperature in free-

running sleep-wake cycles. Sleep 1978. Fourth European
Congress on Sleep Research, 1978: 341-344.