

01965

3

Zej.



*Universidad Nacional Autónoma  
de México*

*Facultad de Psicología  
División de Estudios de Posgrado*

*Administración prolongada de una Benzodiazepina  
a sujetos voluntarios.*

*Efectos inmediatos y tardíos sobre el sueño y la atención*

**T E S I S**

*Que para optar al grado de  
Maestro en Psicobiología*

*p r e s e n t a*

**JOSE LUIS JURADO ROSADO**

**S I N O D A L E S**

Director de Tesis: Dr. Augusto Fernández-Guardiola  
Dr. José Antonio Rojas Ramírez  
Dr. Roberto Prado Alcalá  
M. en C. Oscar Prospero García  
Dra. María Corsi Cabrera

México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Julio de 1989



## **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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE PSICOLOGIA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ADMINISTRACION PROLONGADA DE UNA BENZODIACEPINA  
A SUJETOS VOLUNTARIOS. EFECTOS INMEDIATOS Y TARDIOS  
SOBRE EL SUERO Y LA ATENCION.**

**Tesis que para optar al grado de  
MAESTRO EN PSICOBIOLOGIA  
presenta:**

**Lic. José Luis Jurado Rosado**

**Sinodales:**

**Director de Tesis Dr. Augusto Fernández-Guardiola  
Dr. José Antonio Rojas Ramirez  
Dr. Roberto Prado Alcalá  
M. en C. Oscar Prospero García  
Dra. María Corsi Cabrera**

**México, D.F.**

**Julio de 1989**

## RESUMEN

Las benzodiazepinas son los fármacos más prescritos para inducir y mantener el sueño, tanto por sus efectos hipnóticos como por el amplio margen de seguridad que su uso implica. Sin embargo, se reporta que inducen efectos residuales, entre otros, provocan un deterioro de la atención diurna. El propósito del presente trabajo fue caracterizar las propiedades hipnóticas y evaluar los posibles efectos residuales de una benzodiazepina, el alprazolam.

Bajo un diseño doble ciego con 24 sujetos de sexo masculino, organizados aleatoriamente en 4 grupos experimentales, se estudiaron los efectos de 3 dosis de alprazolam (AL; 0.125, 0.25 y 0.5 mg) y un placebo (PL) PO, 2 veces al día durante 7 días, sobre dos variables: el sueño poligráfico nocturno y la atención diurna que sigue al despertar, esta última, por medio del análisis del tiempo de reacción visomotor simple (TR) y la estimación del tiempo (ET). En forma paralela, se realizaron mediciones alternadas de los niveles urinarios del fármaco mediante un método inmunoenzimático (EMIT).

De las 21 variables de sueño y de los 4 parámetros de atención analizados, sólo se apreciaron los siguientes cambios significativos ( $p < .03$ ): con la dosis de 0.5 mg, en la noche 7 del tratamiento, un aumento de la latencia de sueño MOR y del tiempo total y porcentaje de la fase 2, así como una reducción del tiempo total y porcentaje de la fase 4. Todos estos efectos desaparecieron a partir del primer día post-tratamiento.

En cuanto al TR y a la ET, no se apreciaron diferencias significativas entre los distintos grupos experimentales.

Finalmente, los niveles urinarios de AL aumentaron significativamente en los tres grupos tratados a lo largo de la administración. Inclusive, aún cuando se presentó una franca disminución de los niveles a partir de la interrupción del tratamiento, en algunos casos se mantuvieron significativamente elevados durante el post-tratamiento.

En conclusión, no se evidenciaron claramente las propiedades hipnóticas del AL, debido, tal vez, a que se trabajó con una población normal en la que probablemente hubo un efecto de techo. Sin embargo, el AL presentó la ventaja de no generar efectos residuales sobre la atención ni provocar insomnio de rebote, como sucede frecuentemente al suspender el tratamiento de hipnóticos benzodiazepínicos. Entre las dosis estudiadas, la que mejores resultados arrojó fue la de 0.25 mg.

Los resultados generales se discuten a la luz de la hipótesis de la tolerancia funcional.

# I N D I C E

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	4
Estructura química.....	4
Farmacocinética de las benzodiazepinas.....	5
Absorción.....	5
Distribución.....	6
Biotransformación.....	7
Excreción.....	8
Farmacodinamia.....	9
Efectos fisiológicos.....	9
Mecanismo de acción.....	10
Efectos generales.....	11
Efectos hipnóticos.....	12
Efectos colaterales.....	13
Efectos residuales.....	14
Efectos hipnóticos, colaterales y residuales del alprazolam.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
HIPOTESIS.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	23
Diseño experimental.....	23
Sujetos.....	24
Métodos.....	25
Polisomnografía.....	25
Prueba de atención.....	26
Niveles urinarios.....	28
Procedimiento.....	28
Administración de sustancias.....	29
Recolección de orina.....	30
Análisis de datos.....	30
Polisomnografía.....	30
Prueba de atención.....	31
Análisis de la orina.....	31
Análisis estadístico de los datos.....	32
RESULTADOS.....	34
Polisomnografía.....	34
Análisis cualitativo.....	34
Análisis cuantitativo.....	41
Prueba de atención.....	56
Tiempo de reacción y estimación del tiempo con: placebo.....	56
con dosis de 0.125 mg.....	57

con dosis de 0.25 mg.....	59
con dosis de 0.5 mg.....	61
Respuestas fallidas y predictivas.....	67
Niveles urinarios de alprazolam.....	76
DISCUSION.....	88
Relación con investigaciones previas.....	88
Aportaciones.....	94
Diseño experimental.....	97
Limitaciones.....	99
REFERENCIAS.....	101
ANEXO.....	109

## INTRODUCCION

En los últimos 30 años las benzodiazepinas (BDZ) han sido cada vez más utilizadas por el hombre, ya que tienen un amplio espectro de actividad terapéutica al inducir distintos efectos tales como ansiolíticos, anticonvulsivos, hipnóticos y miorreajantes. Inclusive, algunos compuestos de esta familia de fármacos producen efectos antidepresivos (Draper y Daly, 1983; Rickels et Al., 1985).

Aún cuando es amplia la gama de sus aplicaciones terapéuticas y poseen cierta especificidad en cuanto a sus efectos, todas las BDZs, en mayor o en menor proporción, inducen efectos sedantes, es decir, reducen el nivel de la vigilancia y facilitan el sueño, por lo que un número elevado de ellas se utiliza principalmente como inductores o bien como mantenedores del sueño.

La explicación de que algunas BDZ produzcan predominantemente uno u otro de los efectos anteriormente mencionados se atribuye a tres factores principales: la vida media que el compuesto químico posea (Hindmarch, 1984); que al biotransformarse produzcan o no metabolitos con actividad farmacológica (de la Fuente, 1983); y a su interacción, a nivel molecular, con su receptor (Costa y Guidotti, 1979).

Es evidente que existen otras sustancias hipnóticas aparte de las BDZs. Sin embargo, su función terapéutica resulta dudosa, ya que o el efecto es muy breve, como ocurre con el alcohol a ciertas dosis, o se corre el peligro de inducir alguna adicción, como ha sido reportado con los barbitúricos (Clift, 1972).

Por otra parte, el avance en el conocimiento de la fisiología y la fisiopatología del sueño ha permitido conocer en mayor detalle algunos de los trastornos más importantes del sueño, sobresaliendo, por su mayor incidencia, los trastornos cuya característica principal es la dificultad en el inicio y mantenimiento del sueño (insomnio).

Por sus propiedades hipnóticas y el amplio margen de seguridad que se tiene con el uso apropiado de las BDZs, se comprende por qué en la actualidad, son los fármacos de elección para el tratamiento del insomnio. Sin embargo, el sueño bajo el efecto de estas sustancias no es idéntico al sueño fisiológico (Clift, 1972), y por otro lado, aunque contradictorios, existen reportes de la presencia efectos residuales diurnos, principalmente sobre la atención (Fernández-Guardiola et al., 1984; Jurado et al., 1989; Krueger y Müller-Limmroth, 1983; Lucki et al., 1986; entre otros).

Debido a que las BDZs son sustancias con una gran utilidad en la clínica, resulta importante caracterizar sus propiedades farmacológicas, con la intención de identificar un fármaco que resulte un buen hipnótico y presente el mínimo de efectos residuales y colaterales indeseables. Por otro lado, es necesario generar modelos heurísticos y pragmáticos para la evaluación farmacológica de sustancias psicotrópicas, que al mismo tiempo que sean confiables y generalizables, resulten económicos.

Son dos los propósitos que se persiguieron en la presente tesis: uno, evaluar las propiedades hipnóticas de una BDZ median-

te un diseño experimental distinto a los tradicionales, con el cual se lograra mejorar el control experimental y por tanto la confiabilidad además de que se redujera la mortalidad experimental; el otro, correlacionar los efectos de distintas dosis de una misma BDZ sobre dos eventos interdependientes como son el sueño nocturno y la atención diurna que sigue al despertar, con los niveles urinarios de dicha substancia, pretendiendo obtener un perfil confiable de las propiedades farmacológicas del alprazolam.

En la primera parte de la tesis, se hace una breve reseña de los antecedentes. Después de plantear el problema y las hipótesis que sustentan el presente trabajo, en otro apartado se detallan los métodos utilizados para el estudio del sueño, el de la atención y el utilizado para la cuantificación de los niveles urinarios de la BDZ estudiada. En un apartado posterior, se detallan los resultados obtenidos y por último, se discuten los resultados planteándose las limitaciones y los alcances del presente estudio.

## ANTECEDENTES

El descubrimiento de las benzodiazepinas (BDZs) data de 1956 cuando el químico Leo Sternbach de los laboratorios Hoffmann-La Roche en Nutley, N.J., en los Estados Unidos, sintetizó el clordiazepóxido y en colaboración con Lowell O. Randall observó que este compuesto inducía efectos tranquilizantes en animales de laboratorio y que a pacientes con esquizofrenia crónica les disminuía la ansiedad. Después de un breve periodo de investigación acerca de sus propiedades terapéuticas, en 1960 apareció a la venta el clordiazepóxido con el nombre de Librium, convirtiéndose en el primero de una serie de análogos farmacológicamente activos, entre los que actualmente se comercializan más de 30.

En general las benzodiazepinas difieren entre sí, y es difícil caracterizarlas como un solo grupo. No obstante la diversidad de análogos benzodiazepínicos, comparten algunas de sus propiedades estructurales, farmacocinéticas y farmacodinámicas. A continuación se reseñarán algunas de ellas.

### ESTRUCTURA QUIMICA

Son sustancias liposolubles, fácilmente cristalizables, que poseen un núcleo químico común compuesto por una estructura cíclica, constituida por cinco carbonos y dos nitrógenos, a la cual se le unen dos estructuras anilladas con seis carbonos cada una (Söderpalm, 1987). En el caso de presentar los dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 del anillo heterocíclico, se tendrán las 1,4-benzodiazepinas. En cambio, si los nitrógenos se encuentran en las posiciones 1 y 5 del anillo heterocíclico, se

da lugar a las 1,5-benzodiazepinas, o pueden encontrarse en las posiciones 3 y 4 como ocurre con el tofisopam (3,4-benzodiazepina), un análogo benzodiazepínico disponible en Francia (Lader, 1980).

#### FARMACOCINETICA DE LAS BENZODIAZEPINAS

Las BDZs exhiben diferencias farmacocinéticas importantes con respecto a su absorción, distribución, biotransformación y excreción. El inicio de su acción dependerá del modo de administración, la presentación o formulación farmacéutica, la rapidez de absorción y la velocidad para llegar al cerebro (Lader, 1987). Otros aspectos importantes en cuanto a la actividad específica lo constituyen el volumen de distribución, la actividad farmacológica que exhiba el metabolito resultante de su biotransformación (de la Fuente, 1983), la vida media que el compuesto químico posea (Hindmarch, 1984) y a su interacción, a nivel molecular, con su receptor (Costa y Guidotti, 1979). Por tanto, las características farmacocinéticas que exhiben estas sustancias en buena medida son elementos normativos para lograr tratamientos más eficaces y racionales.

#### Absorción

La absorción en el estómago y en el yeyuno es la más importante, sin embargo, una droga administrada oralmente es absorbida desde el principio hasta el final del tracto gastrointestinal. Esta absorción gástrica puede retrasarse en un estómago ocupado o favorecerse si el estómago se encuentra vacío, ya que el contacto con las paredes del estómago no se ve interrumpido (Lader, 1980).

Una vez que se absorbe una droga, existen dos vías de acceso al cerebro: la circulación sanguínea y el líquido cefalorraquídeo (Lader, 1980). Las BDZs pasan con relativa facilidad la barrera hematoencefálica y un gran porcentaje es captada de manera rápida dentro de la sustancia gris del cerebro (Lader, 1980).

A excepción del clordiazepóxido, cuya absorción es lenta (Goodman y Gilman, 1978), la mayoría de las benzodiazepinas se absorben con facilidad, alcanzando su máxima concentración entre 2 y 4 horas después de su administración (Garattini, et al., 1973). La velocidad de asimilación puede diferir en relación a la vía de administración en el caso de algunas benzodiazepinas. Sin embargo, tanto el diazepam (Lader, 1987) como el alprazolam (Smith et al., 1984) administrados ya sea por vía oral o intravenosa, son absorbidos rápidamente, penetrando al cerebro en forma rápida. En cambio, cuando el diazepam es administrado intramuscularmente, la absorción se presenta lenta y errática (Assaf et al., 1975).

El metildiazepam se absorbe más lentamente que el diazepam. El oxazepam se absorbe lentamente y tarda algún tiempo en penetrar al cerebro. Asimismo, el lorazepam penetra lentamente al cerebro pero es usada intravenosamente como sedante durante procedimientos quirúrgicos menores (Lader, 1987).

### Distribución

Las BDZs en el cerebro se difunden lentamente debido a que las concentraciones de droga libre, que determinan su tasa de difusión, son bajas (Breimer, 1986).

La tasa de difusión de sangre a cerebro depende de los siguientes factores: la unión de proteínas, la ionización y su liposibilidad. En general, la uniones se dan a albúmina plasmática y glicoproteínas. La unión es reversible y las drogas pueden competir por los sitios de unión en la molécula de albúmina. Las drogas psicotrópicas presentan altos niveles de unión. por ejemplo, el diacepam se une en un 98%, mientras que los barbitúricos, como el fenobarbital, tan sólo en un 20% (Lader, 1980).

Debido a que la concentración en los sitios de acción, depende de la droga libre, pequeñas variaciones en el grado de unión de drogas con alto nivel de unión, puede establecer diferencias importantes en su acción. La unión varía entre individuos, lo cual es un factor importante en el caso de estas drogas psicotrópicas de altos niveles de unión (Lader, 1980).

Los sitios de acción de las BDZs incluyen a la médula espinal, produciendo relajación muscular; el tallo cerebral, lo que tal vez dé cuenta de sus propiedades anticonvulsivas; el cerebelo, causando tal vez ataxia; y las áreas límbicas y corticales las cuales están involucradas en la integración de la experiencia emocional y la conducta (Lader, 1987).

#### Biotransformación

Dependiendo del radical que se adhiera a la estructura básica, se les ha clasificado en cuatro grupos. Las 2-ceto benzodiazepinas, como el diacepam, el clobazam y el clordiazepóxido, que son biotransformadas por oxidación en el hígado y poseen metabolitos farmacológicamente activos. Las 3-hidroxi benzodiazepinas, como

el loracepam, el oxacepam y el temacepam, cuya biotransformación se lleva a cabo por conjugación en el hígado, dando como resultado productos farmacológicamente inactivos. Las 7-nitro benzodiazepinas, como el nitracepam y el flunitracepam, que son biotransformadas por reducción en el hígado y pueden o no poseer metabolitos farmacológicamente activos. Por último, las triazolo benzodiazepinas, como el triazolam y el alprazolam, que se biotransforman por conjugación. La principal característica de este último grupo es su corta acción y, en el caso de poseer metabolitos activos, éstos también son de muy corta acción. Asimismo, las formas aniónicas tienden a aumentar la potencia farmacológica, y las catiónicas, a disminuirla (Bueno et al., 1985).

#### Excreción

Existen variaciones individuales en la eliminación de una BDZ, por diferencias determinadas genéticamente en las enzimas metabólicas (Breimer, 1986). La eliminación de las BDZs varía grandemente en función de la vida media que cada BDZ posea. Por ejemplo, el N-desmetilidiazepam (nordiazepam), el principal metabolito activo del diazepam, tiene una vida media de más de 100 horas (Mandelli et al., 1978). Se acumula en el primer mes de tratamiento alcanzando mayores niveles de concentración en plasma y cuerpo que el compuesto que lo originó (el diazepam). El N-desmetilidiazepam también es el principal metabolito del clorazepato, prazepam, ketazolam, halacepam y medacepam (Greenblatt et al., 1978).

En contraste a con las BDZ de larga duración, como el loracepam, el oxacepam, el temacepam y el lormetacepam, que tienen una

vida media de entre 6 y 24 horas, la eliminación es mayor entre cada administración, por lo que estos compuestos son apropiados para tratamientos cortos como en el caso del insomnio, niveles fluctuantes de ansiedad, etc. (Lader, 1987). El caso del triazolam resulta interesante, ya que su vida media es menor a las cuatro horas y no produce metabolitos activos. En cambio, aunque el fluracepam en sí mismo es una BDZ de vida media corta, sus metabolitos activos son de acción larga (Lader, 1987).

#### FARMACODINAMIA

Otros factores que determinan la actividad terapéutica de las BDZs consisten en el tipo de tratamiento, ya sea crónico o agudo así como las dosis empleadas (de la Fuente, 1983), de tal manera que la posología aplicada a un paciente dependerá de la entidad nosológica que presente. Por ejemplo, para un tratamiento anti-convulsivo, se requiere mantener elevadas las concentraciones del fármaco, por tanto es necesaria la administración frecuente por periodos prolongados. En contraste, un tratamiento contra el insomnio, requiere de concentraciones elevadas del fármaco durante la noche, por lo que deberá eliminarse rápidamente del organismo, evitando afectar la vida activa del paciente al día siguiente.

#### Efectos fisiológicos

El inicio y la duración del efecto de las BDZs, se atribuye a la tasa de absorción y al grado de distribución, respectivamente, en tanto que la acumulación y el efecto de "acarreo", se deben a la vida media y a la biotransformación (Greenblatt et al., 1982;

Hindmarch, 1984; Rickels, 1985).

Las BDZs no son depresores generales como sucede con otras drogas como los barbitúricos y el alcohol. Así, con dosis progresivamente más altas, la sedación se va convirtiendo en sueño y estupor sin llegar a provocar anestesia. Casi todas las revisiones acerca de las pruebas clínicas, confirman su efectividad como agentes ansiolíticos. Pocos estudios han evaluado sus efectos a largo plazo, y queda sin aclararse si sus efectos terapéuticos persisten por un período mayor a algunos meses (Lader, 1987).

#### Mecanismo de acción

Los datos prevalentes indican que todas las BDZs actualmente en uso muestran el mismo espectro de actividad bioquímica (Breimer, 1986). Aunque existe evidencia de que intervienen tanto en la síntesis y liberación de las catecolaminas (Jacqmin y Lesne, 1985; Stein et al., 1977) como en las de la serotonina (McElroy et al., 1986; Stein et al., 1977), en general se acepta que las BDZs actúan principalmente sobre un receptor específico dentro de un complejo supramolecular presente en el sistema GABAérgico (Haefely, 1984), jugando un papel sinergista en los mecanismos neuronales implicados en la inhibición pre y postsináptica mediada por GABA (Bloom, 1977; Snyder et al., 1977). Este concepto se ve apoyado por la investigación sobre los receptores a BDZs. Todos los derivados parecen tener el mismo tipo de receptores aunque con distinta afinidad, lo que podría explicar sus diferentes potencias (Kelly, 1986).

## EFFECTOS GENERALES

En general los efectos benéficos que las BDZs producen son múltiples y variados. Los más comunes son de tipo ansiolítico, miorrelajante, anticonvulsivo e hipnótico. Algunas inducen además, efectos antidepresivos (Draper y Daly, 1983; Rickels et al., 1985).

Hoy en día el uso de estos fármacos dentro de la práctica médica es sumamente amplio, siendo el tipo de fármaco más prescrito en el mundo (Back, 1986). Esto se debe a su elevado margen de seguridad, su compatibilidad con otros medicamentos de uso clínico y, desde luego, a su eficacia terapéutica. Otra ventaja distintiva de las BDZs es que se requieren dosis relativamente bajas en comparación con otros compuestos farmacológicos, v.gr.: para obtener la misma actividad terapéutica en situaciones médicas similares (Haefely et al., 1981).

Aún cuando se comercializan actualmente más de 30 tipos distintos de BDZ y todas, en mayor o menor proporción, inducen efectos sedantes (es decir reducen la vigilancia y facilitan el sueño), esto no significa que todas puedan ser prescritas indistintamente como hipnóticos: es necesario utilizarlas racionalmente. En este sentido, en Inglaterra, habiendo 7 BDZ permitidas para uso terapéutico por el Servicio Nacional de Salud, 4 son clasificadas como ansiolíticas (clorodiazepóxido, diazepam, loracepam y oxacepam), y 3 más como hipnóticas (nitrazepam, temazepam y triazolam) (Kelly, 1986).

## EFFECTOS HIPNOTICOS

No sólo las BDZs son capaces de inducir sueño; existen numerosas sustancias que producen efectos hipnóticos. Sin embargo, presentan inconvenientes para ser usadas como sustancias con propiedades terapéuticas, ya que algunas inducen un efecto muy breve, como el alcohol, y otras ocasionan rápidamente problemas de adicción, como es el caso de los barbitúricos (Clift, 1872). Hasta la fecha, ningún fármaco conocido induce y regula el sueño de una forma idéntica a la normal y las BDZs no son la excepción. Por estas razones, es necesario conocer aquellas BDZs que produzcan efectos como inductores y mantenedores del sueño y que, a la vez, no provoquen efectos colaterales ni secuelas indeseables.

Cuando las BDZs son utilizadas como hipnóticos, exhiben un patrón de acción común sobre el sueño, ya que en el hipnograma, se observa que reducen la latencia para iniciar el sueño, disminuyen el número de cambios posturales y aumentan el tiempo total de sueño (Gaillard, 1984; Nicholson et al., 1980; Posadas y Rojas, 1984; Spinweber y Johnson, 1982) y la eficiencia del mismo (Nicholson y Stone, 1983; Spinweber y Johnson, 1982). Sin embargo, poligráficamente se aprecian algunos efectos no deseados como son la disminución o supresión de las ondas lentas (Fernández-Guardiola et al., 1984; Gaillard, 1984), el aumento de la fase 2 (Fawcett y Kravitz, 1982; Fernández-Guardiola et al., 1981; Gaillard, 1984; Nicholson et al., 1980; Spinweber y Johnson, 1982), así como el incremento en la latencia de la primera fase de sueño MOR (Gaillard, 1984; Nicholson et al., 1980) y en la latencia de despertar (Gaillard, 1984). Estos últimos efectos pueden variar

en intensidad y duración dependiendo de la dosis y del periodo de tratamiento.

#### EFFECTOS COLATERALES

Aunque con una menor intensidad con respecto a otros psicotrópicos, se ha reportado que durante el periodo de "lavado", que sigue a la interrupción abrupta de administraciones prolongadas de BDZs se presentan diversas reacciones fisiológicas y conductuales que varían en naturaleza e intensidad. Estas reacciones conforman en conjunto el síndrome de carencia.

El síndrome de carencia inducido por la supresión de estas sustancias es similar al de supresión por alcohol. Los efectos que se presentan van desde algunos leves como la ansiedad, agitación, temblor y trastornos del sueño, hasta otros que resultan ser más serios, incluyendo crisis convulsivas (de la Fuente, 1983). El trastorno de sueño que comúnmente genera la interrupción abrupta de un tratamiento prolongado con BDZs, consiste en un insomnio exagerado, que puede sobrepasar al insomnio inicial, causa del tratamiento, y se conoce como "rebote de insomnio" (Kales et al., 1979 y 1986). El origen de las crisis convulsivas durante el periodo de lavado, no puede ser específicamente atribuido a las propiedades farmacocinéticas de las BDZs ni tampoco al esquema del tratamiento. Existen factores relevantes como el alcoholismo (Benzer y Cushman, 1980) y el uso de barbitúricos (Covi et al., 1973), que incrementan el riesgo de crisis convulsivas. Fialip et al. (1987), señalan que la administración de drogas, como los antidepresivos tricíclicos, que disminuyen el umbral convulsivo durante el periodo de lavado, incrementan el

riesgo de crisis convulsivas. En pacientes con antecedentes propios o familiares de epilepsia, una causa de crisis convulsivas parece ser la disminución del umbral convulsivo originado por el insomnio durante el periodo de lavado (Fialip et al., 1987).

Si la vida media de eliminación de una BDZ y sus metabolitos activos (en caso de poseerlos) es corta, según varios autores (Johnson y Chernik, 1982; Church y Johnson, 1979; Oswald et al., 1979) se esperaría una mínima acumulación de la droga, y por tanto menos potencial para provocar sedación diurna y decremento de la ejecución. Kales et al. (1983b), encuentran que drogas de vida media corta poseen un gran potencial para inducir insomnio diurno temprano, periodos de ansiedad durante el transcurso del tratamiento (Kales et al., 1983b; Morgan y Oswald, 1982) y rebotes de insomnio y de ansiedad al suspenderse el mismo (Kales et al., 1983c; Kales et al., 1979; Kales, Scharf y Kales, 1978). Por otro lado, drogas con vida media larga se acumulan y consecuentemente poseen menos potencial para producir insomnio temprano, rebote de insomnio o incrementos de los niveles de ansiedad diurnos (Kales y Kales, 1983 y 1984). En general, los efectos del lavado son más frecuentes con BDZs de vida media corta y cuando se usan dosis altas y por tiempo prolongado (Ashton, 1984; Dusto et al., 1986; de la Fuente, 1980).

#### EFFECTOS RESIDUALES

Aún cuando la intención inicial al administrar una BDZ sea la de aprovechar exclusivamente sus propiedades hipnóticas, no se puede asegurar que estos efectos sólo se restringirán exclusiva-

mente a la duración del nictámero. En este sentido, numerosos reportes señalan efectos residuales que se presentan de diferente manera e intensidad durante la vigilia.

En usuarios crónicos (promedio de 5 años) de diacepam, loracepam, cloracepato y alprazolam, el umbral crítico de fusión luminosa se presenta más elevado que en sujetos ansiosos semejantes en edad y sexo (Lucki et al., 1986). Asimismo, Petursson et al. (1983) observan un deterioro en la ejecución de una prueba de sustitución de dígitos por símbolos, en un grupo de usuarios crónicos.

En usuarios eventuales, también se han reportado efectos residuales en tareas diurnas de destreza. Hindmarch et al. (1980), administrando 40 ó 60 mg de temacepam, durante 4 días consecutivos a 20 sujetos sanos, observan una mejoría en la inducción y calidad del sueño, aunque también un marcado deterioro en la facilidad para despertar, en el tiempo de reacción electivo y en una tarea de substracción de dígitos. Más aún, en voluntarios sanos, la administración inicial de distintas BDZs produce sedación así como deterioro de la velocidad motora, coordinación psicomotora y funciones cognitivas (Subhan et al., 1986; Vogel, 1979). Estos efectos colaterales no deseados, que se pueden manifestar como cambios en la apropiada ejecución de una actividad conductual, tienden a presentarse durante las primeras horas posteriores al despertar (Hindmarch y Clyde, 1980; Nicholson y Stone, 1983) y se agravan cuando se aumenta la dosis.

A principios de los 70's, Fernández-Guardiola et al. (1972),

describieron una prueba psicofisiológica de atención con la que ha sido posible detectar la acción hipnótica de distintos fármacos en humanos.

En esta prueba de una hora de duración, en la que los voluntarios deben permanecer recostados y con los ojos cerrados dentro de una cámara oscura y sonoamortiguada, se grafican poligráficamente diferentes variables electrofisiológicas, como la actividad EEG y algunos signos periféricos como la frecuencia cardiaca, la resistencia galvánica de la piel y la frecuencia respiratoria. Simultáneamente se registra, tanto el tiempo de reacción visomotor simple (TR), como la exactitud para estimar o reproducir un lapso conocido de 10 segundos (ET). Durante esta situación experimental se analizan, además, dos tipos de respuestas del TR: las fallidas y las predictivas. Las primeras, son ausencias de respuestas, y las segundas, se refieren a respuestas que anteceden al estímulo o cuya latencia es menor a 130 milisegundos.

Asimismo, con esta misma técnica, ha sido posible establecer la dosis-efecto de distintas dosis de una misma BDZ (Fernández-Guardiola *et al.*, 1978): probando el efecto de dos dosis de triazolam (0.25 y 0.5 mg) administradas en forma única treinta minutos antes de la prueba de atención, se observó un incremento significativo del tiempo de reacción con la dosis baja en relación al placebo, así como un incremento aún mayor utilizando la dosis alta.

Debido a que el alprazolam fue la BDZ utilizada en el presente estudio, a continuación detallaremos algunos de sus efectos.

## EFFECTOS HIPNOTICOS, COLATERALES Y RESIDUALES DEL ALPRAZOLAM

Si bien el alprazolam se recomienda principalmente como ansiolítico (Aden y Thein, 1980; Cohn, 1981; Fabré y McLedon, 1979; Maletzky, 1980; Pérez-Rincón et al., 1981), como antidepresivo (Fabré y McLedon, 1980; Rickels et al., 1985) y en el tratamiento de los ataques de pánico (Carr y Sheehan, 1984; Klein, 1982), al parecer también produce efectos hipnóticos. Sin embargo, los datos a este respecto son insuficientes ya que se derivan de investigaciones basadas en el reporte subjetivo (Subhan et al., 1986) o bien en la prueba de latencias múltiples de sueño (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) (Seidel et al., 1985).

Subhan et al. (1986), realizaron un estudio comparativo entre dosis simples y repetidas usando 0.5 mg de alprazolam y 2 mg de loracepam utilizando diversas tareas, tanto psicomotoras como cognitivas, en doce sujetos voluntarios sanos. Observaron que en comparación al placebo, el tratamiento con 2 mg de loracepam tanto simple como agudo resultó en un deterioro extenso del tiempo de reacción simple, de la precisión para conducir un simulador de automóvil, y del umbral crítico de fusión luminosa. La dosis simple de alprazolam redujo el umbral crítico de fusión luminosa en relación al placebo. Sin embargo, ambas dosis en ambos tratamientos resultaron en un reporte subjetivo de sedación, una reducción en el inicio de la latencia de sueño y una mejoría en la calidad del sueño. Sólo el loracepam alteró significativamente la integridad de la conducta al despertar. Estos autores sugieren que los resultados se deben a diferencias farmacodinámicas entre las dos drogas.

Seidel et al. (1985), trabajando con 18 voluntarios sanos no ansiosos y administrando dosis de 1 mg de alprazolam a la mitad de su población y 5 mg de diazepam vía oral durante 7 días consecutivos a la otra mitad, observaron que los cambios en el sueño nocturno en el primer y séptimo días de tratamiento fueron similares en ambos grupos. No hubo cambios significativos en el estado de ánimo en ninguno de los grupos. Sin embargo, en los niveles de sueño diurno si difirieron: quienes tomaron alprazolam mostraron más sueño diurno en el día uno de tratamiento, pero presentaron un decremento significativo en la apreciación subjetiva de sedación diurna el día uno y siete. Los autores sugieren que existe una tolerancia a los efectos sedantes del alprazolam, que se desarrolla durante la primera semana de tratamiento, y que esta tolerancia puede ser separada de sus efectos ansiolíticos, los cuales se desarrollan al menos después de cuatro semanas.

En un estudio de sueño nocturno en donde se analizan variables objetivas en 8 sujetos sanos, Kramer (1982) administrando placebo ó 3 dosis distintas de alprazolam (1.0, 2.0 y 3.0 mg) durante dos días, mediando un semana entre cada administración, observó cambios en el sueño relacionados con la dosis. Con 1.0 mg, se apreció un aumento significativo de la eficiencia de sueño, junto con una disminución significativa en el número de despertares, en la duración de las fases 1 y MOR, y en la densidad de MOR. Con 2.0 mg, se observó un aumento significativo en la eficiencia de sueño y en la latencia de sueño MOR, asimismo, una disminución significativa en el número de despertares, en la duracion de las fases 1 y MOR, y en la densidad de MOR. Con la dosis de 3.0 mg, se apre-

ció un aumento significativo en la latencia de sueño MOR, en la eficiencia del sueño y en la duración de la fase 2. Al mismo tiempo, se presentó una disminución significativa de las fases 1 y MOR, y una disminución de la densidad de MOR. Kramer concluye que con las dosis probadas se incrementa la inducción y mantenimiento del sueño y que se afectan las variables del sueño de manera semejante a otras BDZs, existiendo una relación dosis-efecto. El autor sugiere que esta sustancia es potencialmente útil para el manejo de pacientes deprimidos, por sus efectos sobre el sueño MOR, ya que observó un incremento en la latencia de sueño MOR y un decremento tanto en el porcentaje del sueño MOR como en la densidad de los movimientos oculares durante la misma. Sin embargo, no destaca sus propiedades hipnóticas probablemente debido a que sus efectos sobre el sueño no son deseables por lo alto de las dosis.

Siguiendo la metodología de Fernández-Guardiola et al. (1972), en un estudio vespertino, doble ciego y cruzado, administrando 4 BDZs (alprazolam, 0.25 mg; loracepam, 1.0 mg; ketazolam, 30 mg; diacepam 5 mg), en forma única una hora antes de la prueba de atención, observamos que el TR aumentó significativamente. Este fenómeno se acompañó de un incremento importante en el número de respuestas fallidas y de respuestas predictivas, incrementándose paralelamente la ET. De las sustancias estudiadas bajo este esquema experimental, el fármaco más potente y de efecto más prolongado sobre el deterioro del TR, fue el alprazolam. En cuanto a potencia, le siguieron el loracepam y el diacepam. Con el ketazolam, el efecto fue temprano y de corta duración, en compa-

ración con las otras drogas (Fernández-Guardiola et al., 1983). Estos resultados fueron más tarde confirmados mediante un estudio con 11 sujetos, en donde además se observó una significativa correlación positiva entre el TR y la ET (Fernández-Guardiola et al., 1984). Sin embargo, nuestros resultados con diazepam difieren de los obtenidos por Bernheim y Michiels (1973), quienes encontraron que esta sustancia no altera el TR en voluntarios. Por otro lado, la administración de alprazolam (0.25 mg), loracepam (1 mg) o placebo durante una semana, no afectó ninguna variable del sueño (Jurado et al., 1989a). Sin embargo, ambas BDZs produjeron un incremento del TR, aunque solamente con loracepam fue significativo al inicio de la prueba. Asimismo, no se apreciaron cambios en las respuestas fallidas ni en las predictivas.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún cuando es numerosa la información acerca de los efectos residuales que las BDZs inducen, los datos sobre la ejecución diurna no son concluyentes. Existen controversias con respecto a la validez metodológica (Johnson y Chernik, 1982) y a la magnitud de dichos efectos, debido principalmente a la variedad de los sistemas de análisis y a la falta de control en variables tales como la edad, el sexo, las características de la población estudiada (Kleinknecht y Donaldson, 1975) y a las diferencias individuales que se han observado en los sujetos de experimentación (Jurado et al., 1989b), además de la variabilidad, tanto en la duración del tratamiento, como en el periodo de seguimiento una vez concluido el mismo.

Para entender los efectos farmacológicos que estas sustancias ejercen sobre el sueño, así como sus efectos residuales sobre la atención, además de la evaluación objetiva de sus efectos hipnóticos y residuales por medio del análisis poligráfico y conductual, es necesario analizar simultáneamente sus propiedades farmacocinéticas por medio de los niveles urinarios.

Por otra parte, en un número elevado de estudios en los que se analizan los efectos farmacológicos de estas sustancias, los períodos de administración o son breves, o inclusive sólo son administraciones agudas. Es necesario, por tanto, llevar a cabo estudios farmacológicos con esquemas que contemplen tratamientos prolongados, ya que de esta manera, el modelo experimental es más parecido a la posología utilizada en la práctica médica.

Otro aspecto de interés consiste en conocer los efectos de distintas dosis de una misma BDZ, de tal manera que, dependiendo de la sensibilidad de los métodos aplicados en esos estudios, eventualmente se podría conocer la relación dosis-respuesta.

Finalmente, en la mayoría de los estudios experimentales de carácter psicofarmacológico, es común apreciar diseños experimentales en los que cada sujeto pasa por distintas situaciones experimentales. Sin embargo, dentro de estos esquemas experimentales, conforme son más las sustancias a probar, se alarga la duración del experimento, aumentando el riesgo de "perder" sujetos, por causas tales como deserción, dificultades para seguir las indicaciones, etc. Por lo tanto, es necesario estandarizar "rutinas" o diseños experimentales, que al mismo tiempo que sean confiables,

también sean breves, de tal manera que pueda reducirse la "mortalidad" experimental, se logre un buen control de variables y se obtenga información suficiente.

#### HIPOTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis:

1. La administración de una semana de alprazolam, provocará efectos sobre el sueño. Estos efectos serán proporcionales a la dosis.

2. Los efectos residuales del alprazolam sobre la atención provocarán un aumento en la duración del tiempo de reacción y un deterioro en la precisión de la estimación del tiempo.

3. Los efectos farmacológicos del alprazolam se correlacionarán con sus niveles en orina.

4. Las diferencias intergrupales tanto en el sueño como en la atención, entre las distintas situaciones experimentales, reflejan una la relación dosis-efecto.

## MATERIAL Y METODOS

### Diseño experimental

El diseño experimental fue doble ciego y aleatorizado. Por medio de un sorteo los sujetos fueron asignados a cada uno de los cuatro grupos experimentales, de tal manera que cada grupo quedó integrado por 6 sujetos. A cada grupo se le administró oralmente cada una de las sustancias correspondientes a una de tres dosis de alprazolam (0.125, 0.25 ó 0.5 mg; D1, D2 y D3, respectivamente) o a placebo (PL).

Después de tres noches de habituación y una más de control, dio principio el periodo de 7 días de tratamiento. Al cabo del tratamiento, los sujetos fueron estudiados nuevamente en las mismas condiciones experimentales durante 4 noches consecutivas: el último día del tratamiento y las tres noches subsecuentes. Así, cada sujeto permaneció 8 noches en el laboratorio (Esquema I).

Esquema I. Secuencia de los diferentes estudios practicados a cada sujeto.

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	H	H	H	C	←----- T ----->						P	P	P	
				S							S	S	S	S
			TR	TR							TR	TR	TR	TR
			ET	ET							ET	ET	ET	ET
			O			O		O			O	O	O	O

H = Habituación; C = Control; T = Tratamiento; P = Post-tratamiento; S = Registro de Sueño; TR y ET = Prueba de atención (Tiempo de reacción y estimación del tiempo, respectivamente); O = Recolección de orina.

### Sujetos

De una población estudiantil universitaria, se seleccionaron 24 sujetos del sexo masculino mediante una técnica de muestreo no aleatoria. De acuerdo a los criterios de inclusión, fueron sanos, encontrándose en un rango de 20 a 30 años de edad (en el Esquema II se muestran los valores de las edades poblacional y grupal).

Esquema II. Edades en cada grupo y en la población

GRUPOS	1	2	3	4
SUJETOS	29	23	25	25
	23	20	23	22
	27	20	21	22
	21	24	23	22
	29	22	23	23
	24	23	21	25
( $\bar{x} \pm D.E.$ )	25.5 $\pm$ 3.3	22.0 $\pm$ 1.7	22.7 $\pm$ 1.5	23.2 $\pm$ 1.5
( $\bar{x} \pm D.E.$ ) de la población	= 23.3 $\pm$ 2.4			

Por medio de un interrogatorio, se tuvo especial cuidado en detectar y excluir a los sujetos que presentaron o tuvieron antecedentes de padecimientos crónicos, especialmente enfermedades cardiovasculares, digestivas, neurológicas, trastornos del sueño o enfermedad mental. Asimismo, se evitó la participación de aquellos sujetos de los que se sospechó la existencia de una historia previa de farmacodependencia o quienes presentaron desorganizado su ciclo sueño-vigilia. También se evitó que participaran sujetos que requerían otra medicación concomitante durante el experimento o quienes bebían más de 5 tazas de café diarias. A los fumadores y bebedores de cantidades moderadas de tabaco y café, se les

pidió que no exageraran su uso durante todo el periodo del experimento.

Una vez que a cada sujeto se le explicó el propósito del estudio y aceptó participar voluntariamente en él, se le pidió que firmara un formulario de consentimiento (Anexo 1). Finalizada la fase experimental, a cada uno de los voluntarios se le recompensó económicamente por su participación en el estudio. Finalmente, con el propósito de evitar variaciones circadianas, a cada sujeto se le pidió que mantuviera los mismos horarios de sueño establecidos en el laboratorio, aún en los días en los que no asistieran a él, durante todo el periodo experimental.

#### Métodos

Se utilizaron tres métodos: el registro polisomnográfico nocturno, siguiendo la técnica descrita en el manual editado por Rechtschaffen y Kales (1968); el estudio poligráfico y conductual de los estados de vigilancia, descrito por Fernández-Guardiolà et al. (1972); así como los niveles urinarios del alprazolam, por medio de una técnica inmunoenzimática.

#### Polisomnografía

Durante estos estudios nocturnos de 8 horas de duración, los sujetos permanecieron acostados en una cámara aislada eléctricamente e insonorizada. Simultáneamente y en forma continua se registró el electroencefalograma en las derivaciones C4-O2, O1-O2 y C4-A1 del Sistema Internacional 10-20. Se registraron además los movimientos oculares de ambos ojos y el electromiograma de los músculos de la barbilla.

Para llevar a cabo estos registros, los voluntarios fueron citados a las 21:30 horas en el laboratorio. Se les indicó que debían hacer una ingesta ligera de alimentos antes de presentarse al estudio. En el laboratorio, se les colocaron los electrodos para el registro de sueño. Después de la calibración rutinaria del equipo, a las 23 horas se apagó la luz, dando principio el registro, finalizando al día siguiente con el despertar espontáneo posterior a las 6:30 horas. Si esto no ocurría, a las 7:00 horas se les despertaba por medio del intercomunicador.

#### Prueba de atención

Con este método se analizó la atención por medio de la medición del tiempo de reacción (TR) visuomotor simple y de la estimación del tiempo (ET). Este estudio se llevó a cabo inmediatamente después de cada estudio de sueño e invariablemente entre 5 y 10 minutos después de despertar (aproximadamente a las 7 hrs). Los sujetos para ello debían permanecer acostados dentro de la misma cámara experimental.

Con el fin de estandarizar las situaciones experimentales, el programa de estimulación fótica se grabó en cinta magnética. Con la reproducción y amplificación de esta señal, se activaban a la vez un fotoestimulador y un contador universal Hewlett Packard (HP-Mod.5216).

Por medio del fotoestimulador, situado frente a la cara del sujeto a 30 cm de distancia, se le proporcionaron los estímulos luminosos con una duración de 10 mseg, y una intensidad de 24 lumen/cm/seg.

La presentación de los estímulos se hizo con dos modalidades: estímulos aislados con un intervalo de 10 segundos, para el análisis del TR; y trenes de estimulación de 5 seg y 10 Hz. para indicar tanto el inicio de la prueba como el principio de cada periodo de ET.

A los sujetos se les indicó que debían mantener los ojos cerrados durante la ejecución de esta prueba. Para el estudio del TR cada uno fue instruido en el sentido de que ante cada estímulo luminoso presionara lo más rápidamente posible una llave de telegrafista dispuesta al alcance de su mano dominante. Para los periodos de ET, señalados con los trenes luminosos, se les indicó que con la presión de la llave, reprodujeran el mismo intervalo que previamente habían notado en la presentación de los estímulos. De esta manera, el TR se definió como el intervalo transcurrido entre la presentación del estímulo y la presión de la llave, y la ET la reproducción del intervalo de 10 segundos.

Cada sesión fue de 60 minutos, en los que en forma alternada se presentó la tarea de TR durante 8 min. seguida de un periodo de 2 min de ET. Simultáneamente, se obtuvo el trazo EEG, con las mismas derivaciones de los registros de sueño y se graficaron tanto las señales de los estímulos como las de las respuestas por medio del polígrafo.

Antes de dar principio a cada serie experimental, cada sujeto recibió instrucciones de la organización de la prueba y los experimentadores se cercioraron del entrenamiento de los voluntarios.

### Niveles urinarios

Por medio de un método inmunoenzimático (EMIT), se cuantificaron los niveles urinarios de la BDZ, mediante medidas cualitativas y cuantitativas, estas últimas en ug/ml y mg/gr de creatinina. El análisis se hizo de alícuotas de 50 ml obtenidas del total de la recolección de la orina de 24 horas. Las recolecciones se llevaron a cabo los días: control, 3, 5, y 7 del tratamiento y los días 1, 2 y 3 del periodo post-tratamiento.

### Procedimiento

Antes de dar inicio el experimento se hizo la preparación de las sustancias. Estas fueron presentadas en cápsulas del mismo color con el fin de que no diferenciaron el contenido por el color. Una vez hecho este arreglo, se les denominó con las claves X100, X200, X300 y X400 (Esquema III), de tal manera que ninguno de los experimentadores conoció el significado de este código, hasta que se concluyó el análisis estadístico para interpretar los resultados.

### Esquema III

DURANTE EL EXPERIMENTO		DESPUES DEL EXPERIMENTO	
GRUPO	CLAVE	SUSTANCIA	DOSIS
1	X100	ALPRAZOLAM	0.25 mg (D2)
2	X200	PLACEBO	- (PL)
3	X300	ALPRAZOLAM	0.5 mg (D3)
4	X400	ALPRAZOLAM	0.125 mg (D1)

Como parte del control de posibles variables interventoras, se

decidió que cada equipo de experimentadores, formado por dos personas, se hiciera cargo de cada sujeto durante todo el tiempo que durara el experimento, ya que habituarse al laboratorio, implicaba también habituación a los experimentadores. Los estudios se hicieron siguiendo el calendario descrito en el Esquema IV. Duraron un año, en un total de 207 noches.

Esquema IV  
Secuencia experimental de dos sujetos

	DIAS																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19		
1	H	H	H	C	←----- T ----->							P	P	P						
				S								S	S	S	S					
2					H	H	H	C	←----- T ----->							P	P	P		
								S								S	S	S	S	

H - Habitación; C - Control; T - Tratamiento; P - Post-tratamiento;  
S - Registro de Sueño.

#### Administración de sustancias

A cada uno de los sujetos se le indicó la importancia de cuidar la regularidad y puntualidad en la toma de las cápsulas. Estas se auto-administraron dos veces al día (a las 10 y a las 22 hrs) durante 7 días consecutivos. En todos los casos, el tratamiento empezó a la mañana siguiente del registro control y finalizó la misma noche del séptimo día del tratamiento.

En el caso de los estudios polisomnográficos del día 7 de tratamiento, se les dio la cápsula a las 22 hrs. y se continuó

con todos los preparativos correspondientes.

### Recolección de orina

La recolección de la orina de 24 horas se hizo de la siguiente manera: después de que a cada sujeto se le dieron las instrucciones, subrayando la importancia que tenía la adecuada recolección de su orina durante cada uno de los días señalados, se le proporcionó un envase de plástico limpio, en el cual debía hacer dicha recolección. Se le indicó que en los días señalados, debía desechar la primera micción diurna, y a partir de la siguiente, debía recolectar toda su orina hasta la primera del día siguiente. Una vez hecha la recolección, la debía guardar en refrigeración, y al día siguiente llevarla al laboratorio, en donde se medía el volumen total y se obtenía una alícuota de 50 ml. Cada muestra fue etiquetada con la fecha y la clave del sujeto y almacenada a una temperatura de  $-20^{\circ}$  C para su análisis posterior.

Finalmente, con el propósito de asegurar que los sujetos tomaran puntualmente sus cápsulas y recolectaran apropiadamente su orina, a cada uno se le dijo que "por medio del análisis de la orina, nosotros sabríamos si dejaba de tomar la substancia, e igualmente, si había tomado alcohol durante el tratamiento, o bien, si no había hecho una buena recolección de su orina".

### ANALISIS DE LOS DATOS

#### Polisomnografía

La evaluación de los polisomnogramas se hizo visualmente y en forma simultánea por dos experimentadores, apegándose a los criterios descritos en el manual de sueño antes mencionado. Del

análisis de cada uno de los polisomnogramas, se obtuvieron los tiempos totales y porcentajes de la vigilia y del sueño, así como el de las fases 1, 2, 3, 4, delta y MOR del sueño. Asimismo, se valoraron las distintas latencias de cada una de las fases del sueño, el número de movimientos corporales así como el de los periodos de sueño MOR. Por último, se elaboraron hipnogramas individuales. Para cada grupo experimental se elaboraron además hipnogramas de coherencia.

#### Prueba de atención

La medición del TR se hizo en forma automática mediante un contador universal HP. Se analizó la duración y evolución del TR y de la ET. Además se analizó la frecuencia de aparición de las respuestas predictivas y el de las respuestas fallidas. Las primeras ocurrieron cuando se presionaba la palanca antes de la presentación del estímulo luminoso o bien con una duración menor a 130 milisegundos; y las segundas, cuando ante el la presentación del estímulo se omitía la respuesta.

#### Análisis de la orina

Las muestras se analizaron con un espectrofotómetro SYVA S-III con una longitud de onda de 340 nanómetros, a un factor de amplificación de 2.667 y a una temperatura de 30° C, siendo un volumen de muestra (pipeteador-dilutor SYVA mod 1500) de 0.5-0.7 ml y con un vacío de 125-200 ml de Hg. Para los datos se utilizó un procesador clínico SYVA CP-5000 con un retardo de 15 segundos y un tiempo de medida de 30 seg.

### Análisis estadístico de los datos

Se hizo por grupos y se realizó estadística descriptiva para cada variable. Las diferencias entre las distintas noches fueron probadas con el procedimiento sugerido por Vassey y Thayer (1987) para muestras repetidas por medio de la prueba F univariada. En caso de detectarse diferencias estadísticamente significativas se localizaron por medio de la prueba t de Student para muestras pareadas, para las variables de sueño, y con la prueba de Tukey, para el análisis de las muestras de orina. El valor de alfa adoptado como criterio en el análisis de las variables fue de 0.05. En todos los casos, el análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SYSTAT (1984).

## RESULTADOS

A excepción de dos sujetos (uno que no siguió las indicaciones y el otro que desertó antes de concluir el experimento, los cuales fueron sustituidos para completar los grupos), todos los demás voluntarios siguieron cuidadosamente las indicaciones de sus horarios de sueño, así como los horarios señalados para tomar sus cápsulas. Igualmente, la recolección, almacenamiento y análisis de la orina se llevó a cabo tal y como se señaló en la sección de material y métodos.

### POLISOMNOGRAFIA

#### Análisis cualitativo.

El panorama que proporcionaron los hipnogramas de coherencia permitió apreciar que en el control de los cuatro grupos experimentales (Fig. 1), las distintas fases del sueño se distribuyeron en forma muy parecida. Por la apariencia del perfil de los cuatro estudios se podría decir que el sueño fue normal.

En la noche 7 de tratamiento (Fig 2) en los grupos PL y D1, a excepción de una leve desorganización en la distribución del sueño MOR, prácticamente no se apreciaron cambios importantes en el perfil del sueño. En contraste, en el grupo D2, se notó una ligera reducción de la fase 4, presentándose solamente durante el primer tercio de la noche, y al mismo tiempo, pareció reducirse ligeramente la fase 1. Por último, en el grupo D3, se presentó un claro aumento en la densidad de fase 2 junto con una notable reducción de la fase 4. Asimismo, aunque no tan marcadamente, hubo una reducción de la fase 1 y un alargamiento de la latencia

de sueño MOR.

Durante el post-tratamiento 1 (Fig. 3), en los grupos PL y D1, no hubo aparentemente ninguna diferencia entre ellos ni contra su propio control. En cuanto al grupo D2, se notó una mayor cantidad de fase 4, y en un sujeto se presentó un marcado aumento en la latencia de sueño (2.5 hrs) y en otro, un despertar prolongado a la mitad de la noche. En el grupo D3, todavía se presentó aumentada la fase 2 y una pobre cantidad de fase 4. Asimismo, la latencia de sueño MOR se presentó parecida a la del control.

En el post-tratamiento 2 (Fig. 4) no se apreciaron cambios aparentes en los grupos PL y D1. En el grupo D2, dos sujetos presentaron períodos prolongados de vigilia. Por lo demás, prácticamente no hubo cambios que fueran notorios. En cuanto al grupo D3, aparecieron por primera vez períodos prolongados de vigilia en 4 sujetos, en tanto que la fase 4 pareció normalizarse. En relación a las otras fases del sueño, éstas aparentemente no mostraron cambios importantes.

Finalmente, durante la noche post-tratamiento 3 (Fig. 5), los grupos PL y D1 no presentaron ningún cambio notorio en relación a las noches previas de cada grupo. En el grupo D2 se presentaron breves despertares a lo largo de la noche sin que se apreciaran otros cambios en el sueño. En cuanto al grupos D3, a excepción de algunos despertares prolongados, el resto del sueño aparentemente no se vio afectado.

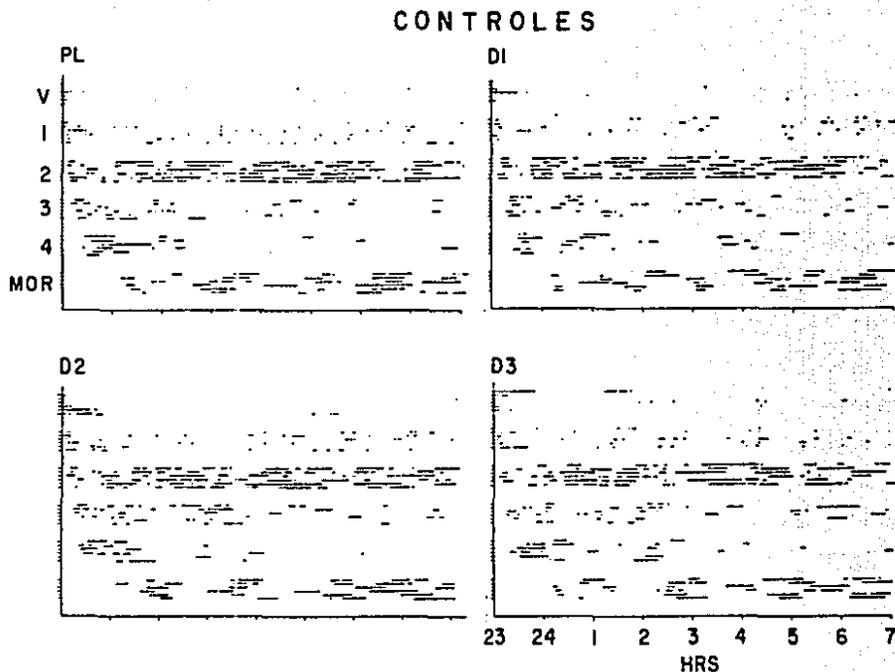


Figura 1. Hipnogramas de coherencia correspondientes a los controles de los 4 grupos experimentales (PL, D1, D2 y D3). En las ordenadas cada nivel corresponde a la vigilia (V) y las distintas fases del sueño (1-MOR) para cada uno de los sujetos. En las abscisas se indica el momento del registro durante la noche. Nótese la semejanza entre los 4 controles.

## TRATAMIENTO

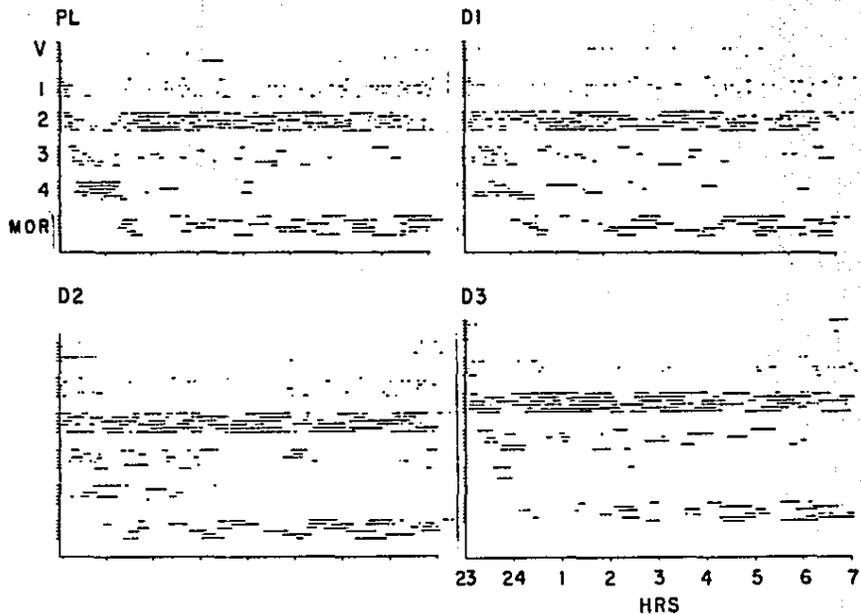


Figura 2. Hipnogramas de coherencia correspondientes a la 7a. noche de tratamiento en los 4 grupos experimentales. Ordenadas y abscisas como en la figura 1. Observe en los grupos D2 y D3 una franca disminución de las fase 3 y 4.

## POST - TRATAMIENTO I

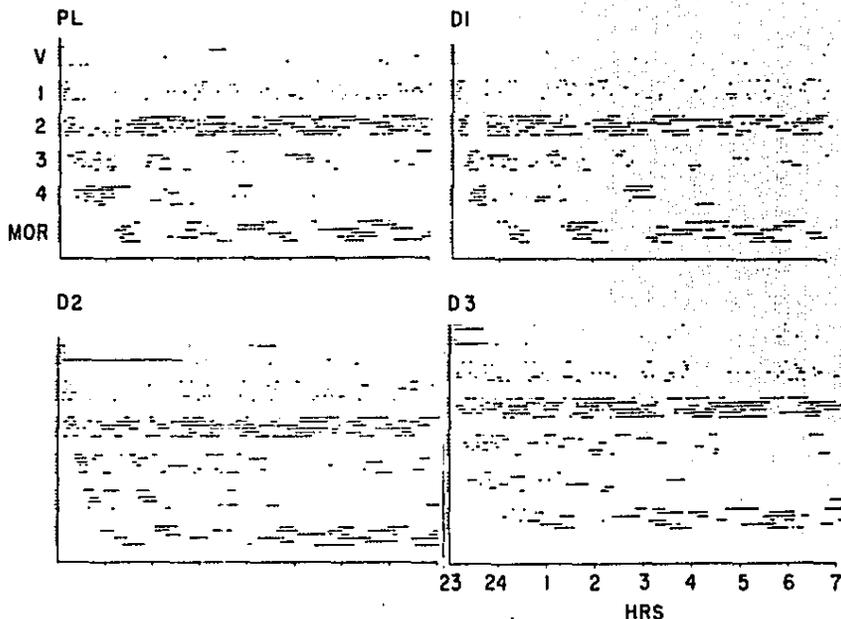


Figura 3. Hipnogramas de coherencia correspondientes a la primera noche post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Ordenadas y abscisas como en la figura 1. Nótese la presencia de las fase 3 y 4 en los grupos D2 y D3, así como la vigilia temprana que presentó un sujeto en el grupo D2.

## POST - TRATAMIENTO 2

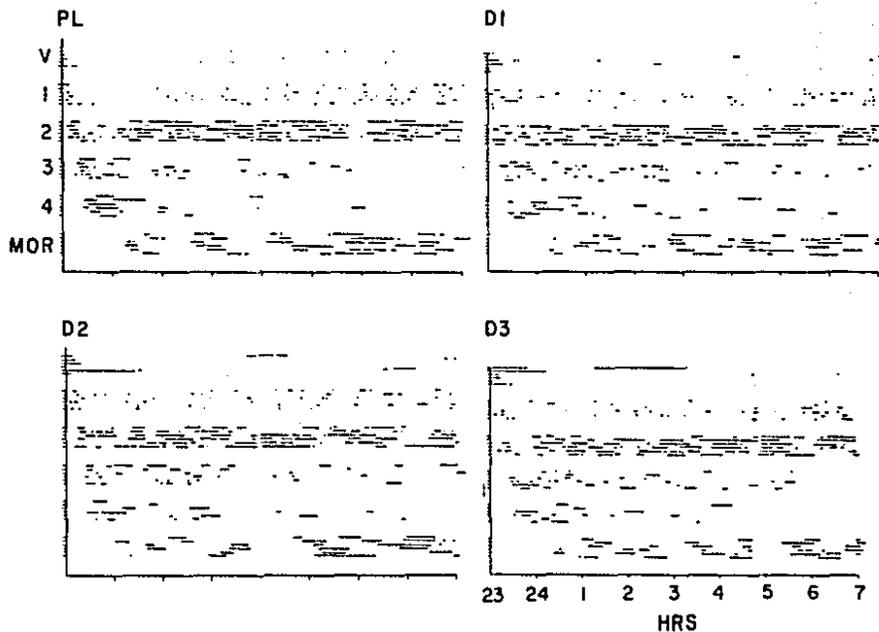


Figura 4. Hipnogramas de coherencia correspondientes a la segunda noche post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Ordenadas y abscisas como en la figura 1. Observe que en el grupo D3, 3 sujetos presentaron dificultades para conciliar el sueño, y uno en el grupo D2.

### POST - TRATAMIENTO 3

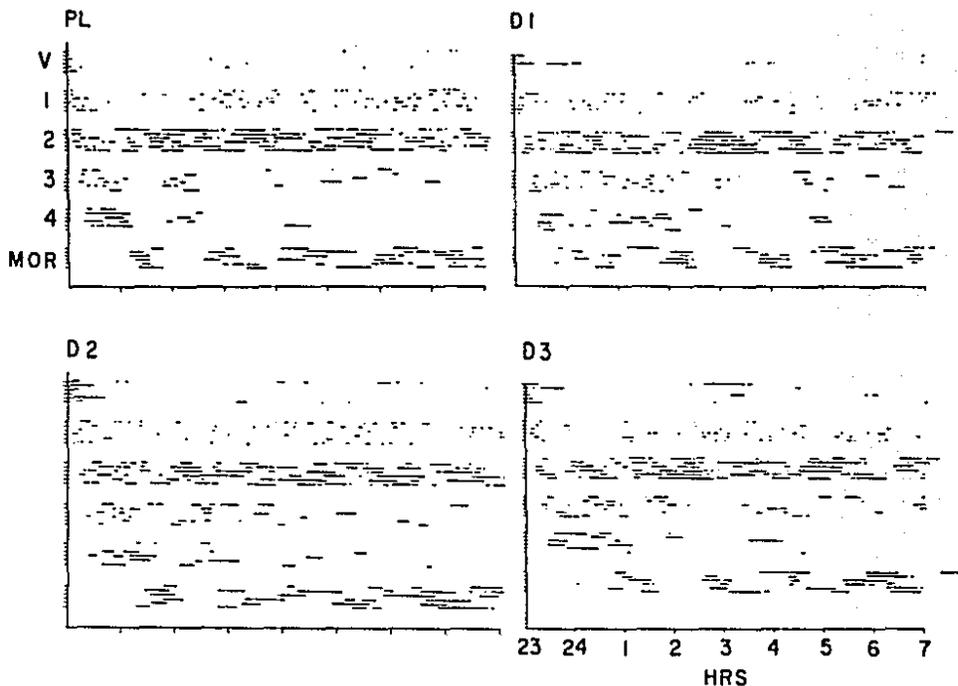


Figura 5. Hipnogramas de coherencia correspondientes a la tercera noche post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Ordenadas y abscisas como en la figura 1. Nótese que en esta noche prácticamente no existieron diferencias entre los cuatro grupos experimentales.

### Análisis cuantitativo.

Con la intención de asegurar la confiabilidad en la medición de los polisomnogramas, en cada uno de ellos se cuantificaron y compararon el tiempo total del registro, medido directamente en el papel (tiempo real), contra el tiempo transcurrido desde la hora de las Buenas Noches, hasta la de los Buenos Días (tiempo esperado). En todos los casos se apreció un índice de concordancia superior al 98.95% (menos de 5 minutos de diferencia entre ambos) con lo cual se descartó cualquier diferencia debida a algún posible error de medición.

En cuanto al tiempo total de sueño, aunque no hubo cambios importantes, se notó una tendencia a aumentar en todos los tratamientos, seguida de una ligera disminución durante el post-tratamiento 1. Posteriormente, durante los post-tratamientos 2 y 3, para las dosis D2 y D3, se apreció una recuperación tendiente a igualar los valores basales (Fig. 6).

Por otra parte, el tiempo total de vigilia nocturna, aunque con algunas variaciones, no mostró ningún cambio estadísticamente significativo, sin embargo, en los tres grupos tratados con alprazolam, esta variable mostró una clara tendencia a aumentar durante el post-tratamiento 2. Mas aún, con relación al control, este aumento persistió hasta el post-tratamiento 3 (Fig. 7).

Figura 6. Tiempo total de sueño. VER NOTA AL PIE DE PAGINA. En esta variable se apreció un ligero aumento durante el tratamiento seguido de una disminución. Posteriormente se presentó una recuperación. En ningún caso hubo diferencias significativas.

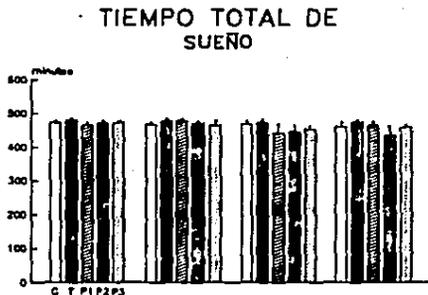
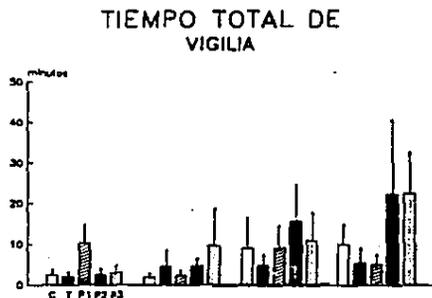


Figura 7. Tiempo total de vigilia. Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Esta variable mostró una tendencia a aumentar durante el post-tratamiento 2.

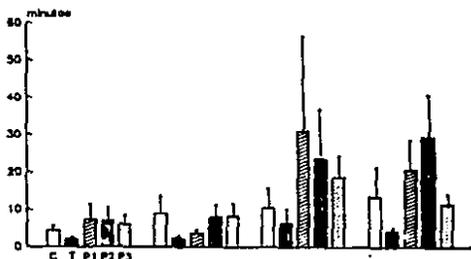


Ordenadas, promedio  $\pm$  error estándar. Abscisas, las distintas noches experimentales (C-control; T-tratamiento; P1, P2 y P3- los días post-tratamiento). De izquierda a derecha PL, D1, D2 y D3.

En relación a su control, la latencia de sueño en los 4 grupos experimentales presentó un acortamiento durante el tratamiento. En todos los grupos, esta variable aumentó durante el post-tratamiento 1, seguida de una tendencia a igualar los valores basales en las dos noches siguientes. En ningún caso, sin embargo, hubo alguna significancia estadística (Fig. 8).

## LATENCIA DE SUEÑO

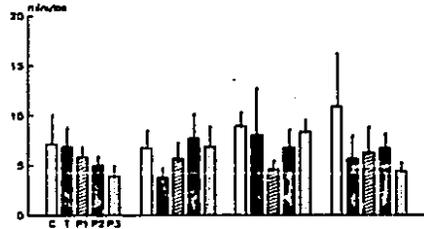
*Figura 8. Latencia de sueño. Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Esta variable presentó un acortamiento durante el tratamiento en los 4 grupos experimentales, presentado posteriormente un aumento durante el post-tratamiento 1, con una clara tendencia a igualar los valores basales.*



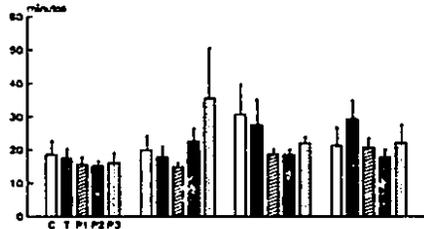
Las latencias de las fases 2 y 3, sin que alcanzaran significancia estadística, mostraron una mayor variabilidad en los tres grupos tratados con alprazolam en relación al grupo PL. La latencia de la fase 2 disminuyó en estos tres grupos durante el tratamiento con respecto a su basal. En los grupos D2 y D3, la latencia de la fase 2 nunca alcanzó los valores basales, permaneciendo disminuida. En cuanto a la latencia de la fase 3, a excepción de un aumento durante el tratamiento en el grupo D3, no pareció afectarse en ninguna de las otras noches en ninguno de los grupos (Fig. 9).

## LATENCIA DE FASE 2

Figura 9. Latencias de fase 2 (panel superior) y de fase 3 (panel inferior). Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Nótese una disminución de la latencia de fase 2 en los tres grupos tratados con alprazolam con respecto a su control. En los grupos D2 y D3, esta variable nunca alcanzó los valores basales. En cuanto a la latencia de fase 3, ésta presentó una gran variabilidad en todos los grupos tratados con alprazolam.



## L FASE 3

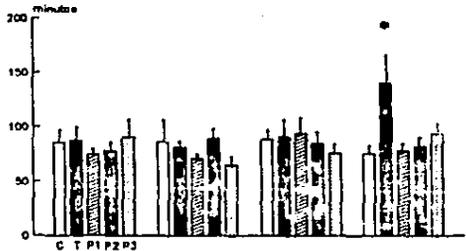


En cuanto a la latencia de sueño MOR a lo largo de la serie experimental, no hubo variaciones importantes en los grupos D1, D2 y PL. Solamente en el grupo D3, esta variable mostró variaciones significativas entre las noches control y tratamiento ( $F(3, 20) = 3.773$ ;  $p = 0.027$ ;  $t = 2.606$ ;  $p = 0.026$ ) y entre las noches de tratamiento y post-tratamiento 1 ( $F(3, 20) = 3.696$ ;  $p = 0.029$ ;  $t = 2.554$ ;  $p = 0.029$ ) (Fig 10).

Con respecto al tiempo total de la fase 1, en todos los grupos tratados con alprazolam, se observó una disminución durante el tratamiento con respecto a su basal. En las noches siguientes,

## LATENCIA DE FASE MOR

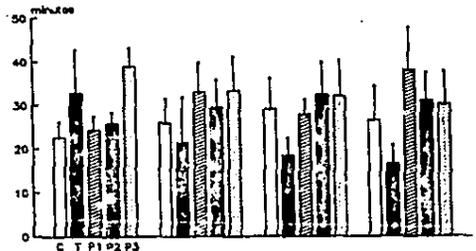
Figura 10. Duración promedio y error estándar de la latencia de sueño MOR (minutos). Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Esta variable aumentó significativamente ( $p < 0.05$ ) en el grupo D3 durante el tratamiento con respecto al control y al post-tratamiento 1.



estos valores mostraron una franca recuperación, superando, inclusive, a los basales. A pesar de esta tendencia de los datos, no se apreció ninguna significancia estadística (Fig 11).

## TIEMPO TOTAL DE FASE 1

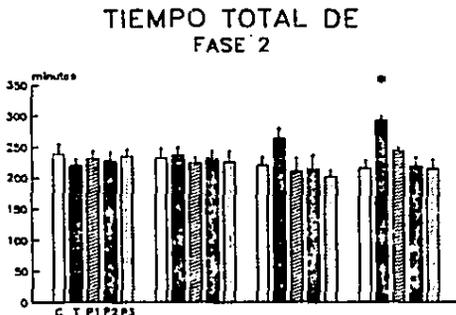
Figura 11. Tiempo total de fase 1. Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Esta variable presentó una disminución durante la noche de tratamiento en los tres grupos tratados con alprazolam, seguida de una tendencia a recuperarse, igualando los valores en el post-tratamiento 3.



El tiempo total de la fase 2 prácticamente no se afectó en los grupos PL y D1 a lo largo de las series experimentales. En el caso de las dosis D2 y D3, esta variable aumentó considerablemente durante el tratamiento. Sin embargo, sólo alcanzó significancia estadística en D3 ( $F(3,20) = 8.829$ ;  $p =$

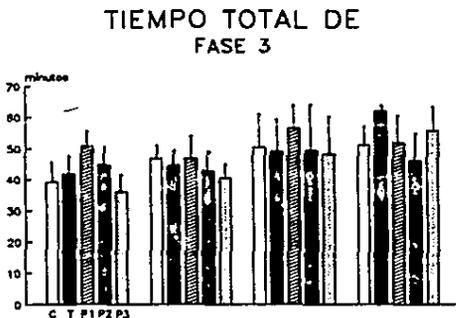
0.001) entre las noches control y tratamiento ( $t = 6.666$ ;  $p = 0.0001$ ) (Fig. 12).

Figura 12. Tiempo total de la fase 2. En los grupos D2 y D3 esta variable aumentó significativamente (\*  $p < 0.001$ ) durante el tratamiento en el grupo D3.



Por otra parte, el tiempo total de la fase 3 presentó algunas variaciones entre las distintas noches de cada serie experimental. Sin embargo, al comparar el control de cada grupo contra las siguientes noches, estos cambios fueron inconsistentes (Fig. 13).

Figura 13. Tiempo total de fase 3. Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Al comparar las noches de tratamiento y los post-tratamientos no se apreció ningún cambio consistente en ninguno de los grupos.

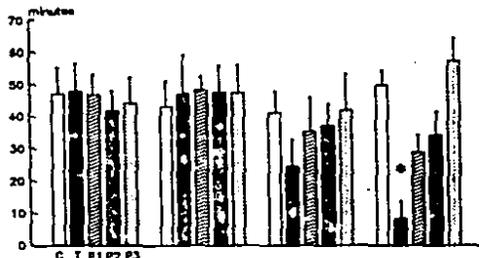


En cuanto a la fase 4, en los grupos PL y D1, no se apreciaron

cambios importantes, comportándose en forma semejante a su propio control. En el grupo D2, esta variable disminuyó notoriamente con el tratamiento, sin alcanzar significancia estadística. En las noches siguientes, se apreció claramente un aumento paulatino hasta igualar los valores basales. En el grupo D3, se presentó el mismo fenómeno, sólo que en este caso las diferencias entre las noches basal y tratamiento si fueron significativas ( $F(3,20) = 5.388$ ;  $p = 0.007$ ) (Fig. 14).

#### TIEMPO TOTAL DE FASE 4

Figura 14. Tiempo total de fase 4. Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Esta variable disminuyó notoriamente en la noche de tratamiento en los grupos D2 y D3, presentando significancia estadística ( $p < 0.001$ ) en D3 entre la noche basal y la de tratamiento.



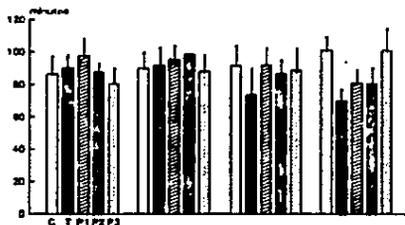
En lo que respecta al tiempo total de sueño delta, no se apreciaron cambios importantes entre las distintas noches en los grupos PL y D1. Sin embargo, durante el tratamiento con las dosis D2 y D3, hubo una reducción, seguida de un aumento en las noches siguientes, sin que se rebasaran, en ningún caso, los valores basales (Fig. 15, panel superior).

En los grupos PL y D1, el tiempo total de sueño MOR no presentó variaciones importantes en las noches experimentales con respecto a su control. En cambio en los grupos D2 y D3, se

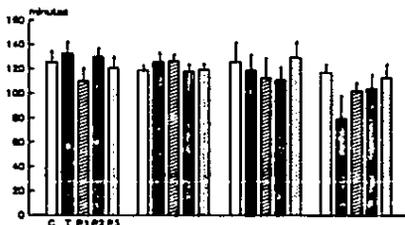
presentó un disminución en la noche de tratamiento. En ambos grupos, los valores mostraron una tendencia a reestablecerse a lo largo de las tres noches post-tratamiento (Fig. 15, panel inferior).

*Figura 15. Tiempo total de sueño delta (panel superior) y de sueño MOR (panel inferior). Ordenadas y abscisas como en la figura 6. Solo en los grupos D2 y D3 se apreció una reducción (no significativa) del sueño delta durante la noche de tratamiento. En cuanto al sueño MOR, sólo en los grupos D2 y D3 se apreció una tendencia a disminuir en las noches de tratamiento, seguida de una clara recuperación en las noches siguientes.*

### TIEMPO TOTAL DE FASE DELTA



### TIEMPO TOTAL DE FASE MOR



Al analizar porcentualmente la fase 1, se apreció una tendencia a disminuir en los tres grupos con alprazolam en las noches

de tratamiento, seguida de una clara recuperación en las noches siguientes. En ningún caso, sin embargo, se observó significancia estadística (Tablas I-IV).

El porcentaje de la fase 2 no se afectó en ninguna noche de los grupos PL y D1. Con la dosis D2, esta fase aumentó durante la noche de tratamiento sin que ello fuera significativo. En cambio, esta fase aumentó significativamente durante la noche de tratamiento en D3, existiendo diferencias significativas contra las noches control ( $F(3, 20) = 10.295, p = 0.0001; t = 7.419, p = 0.0001$ ) y post-tratamiento 1 ( $F(3, 20) = 3.810, p = 0.026; t = 5.228, p = 0.0001$ ). En estos grupos, se apreció una franca recuperación en los días siguientes, alcanzándose nuevamente los valores basales en el post-tratamiento 3 (Tablas I-IV).

En relación a la fase 3, no se apreciaron variaciones importantes en ninguno de los grupos, permaneciendo los valores muy cercanos a los de sus respectivos controles, en todos los casos (Tablas I-IV).

El porcentaje de la fase 4 prácticamente no se vio afectado en los grupos PL y D1 a lo largo de las cinco noches experimentales. En cuanto a los grupos D2 y D3, se observó una franca disminución en la noche de tratamiento, alcanzando significancia estadística en la dosis D3 ( $F(3,20) = 5.635; p = 0.006$ ) entre las noches control y tratamiento ( $t = 6.402, p = 0.0001$ ) (Tablas I-IV).

Por otra parte, no se apreciaron cambios importantes en los porcentajes del sueño delta y del sueño MOR entre las distintas

noches para los grupos PL y D1. Sin embargo, la fase delta disminuyó en los grupos D2 y D3 durante el tratamiento, sin que estas reducciones fueran significativas. Por otro lado, en el grupo D3, el porcentaje de sueño MOR disminuyó durante el tratamiento, seguido de una paulatina recuperación en las noches siguientes, hasta igualar los valores basales. En este caso, tampoco hubo significancia estadística (Tablas I-IV).

El número de movimientos corporales durante el sueño, sólo pareció disminuir en los grupos D2 y D3, tanto en el tratamiento como en los post-tratamientos, con respecto a su control. En cambio, esta variable mostró una tendencia a aumentar en el grupo D1 en el tratamiento y las siguientes noches (Fig. 16).

Figura 16. Movimientos corporales. En las ordenadas se representa su número; la abscisa indica lo mismo que en las figuras anteriores. Esta variable disminuyó en el tratamiento en los grupos D2 y D3, permaneciendo disminuida en las noches siguientes en comparación al control.



Por último, los índices de eficiencia de sueño fueron semejantes entre los distintos grupos experimentales en las diferentes noches. Los rangos para cada grupo fueron: PL = 96.37 - 99.13; D1 = 96.30 - 97.39; D2 = 91.66 - 97.72; y D3 = 89.37 -

98.08. Sin embargo, en los tres grupos de alprazolam, este índice pareció aumentar en las noches de tratamiento, en tanto que para los grupos D2 y D3, se apreció una tendencia a disminuir en las 3 noches post-tratamiento (Fig. 17).

*Figura 17. Eficiencia de sueño. Las ordenadas representan los porcentajes con respecto al tiempo total de sueño. Las abscisas como en la figura 6. Este índice pareció aumentar con el tratamiento en los tres grupos tratados con alprazolam. En los grupos D2 y D3, se apreció una tendencia a disminuir en las siguientes 3 noches post-tratamiento.*



A continuación se presentan 4 tablas en las que se detallan los valores de las distintas variables de sueño. Debido a que las comparaciones estadísticas se hicieron entre grupos, los datos se organizaron de tal manera que se presenten las distintas noches dentro de cada grupo experimental.

TABLA I. Valores de las distintas variables del sueño durante las cinco situaciones experimentales del grupo tratado con Placebo.

VARIABLES	CTRL.	TRAT.	POST-1	POST-2	POST-3
M i n u t o s					
Sueño	472 ± 4	478 ± 4	464 ± 6	470 ± 1	470 ± 6
Vigilia	2 ± 1	2 ± 1	10 ± 4	3 ± 1	3 ± 2
Lat de S.	4 ± 1	2 ± 0.4	7 ± 4	7 ± 4	6 ± 2
Lat Fase 2	7 ± 3	7 ± 2	6 ± 1	5 ± 1	4 ± 1
Lat Fase 3	19 ± 4	18 ± 3	16 ± 2	15 ± 1	16 ± 3
Lat S. MOR	85 ± 11	88 ± 12	75 ± 4	78 ± 8	91 ± 15
Fase 1	23 ± 4	33 ± 10	24 ± 3	26 ± 2	39 ± 4
Fase 2	238 ± 16	220 ± 10	231 ± 11	227 ± 13	234 ± 12
Fase 3	39 ± 6	42 ± 6	51 ± 5	45 ± 6	36 ± 5
Fase 4	47 ± 8	48 ± 9	47 ± 6	42 ± 6	44 ± 8
Fase D	86 ± 11	90 ± 8	98 ± 10	87 ± 5	81 ± 9
S. MOR	126 ± 8	133 ± 9	110 ± 10	130 ± 6	121 ± 9
P o r c i e n t o					
Fase 1	5 ± 1	7 ± 2	5 ± 1	6 ± 1	8 ± 1
Fase 2	50 ± 3	46 ± 2	50 ± 3	48 ± 2	49 ± 3
Fase 3	8 ± 1	9 ± 1	11 ± 1	10 ± 1	8 ± 1
Fase 4	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 2
Fase D	18 ± 2	19 ± 2	21 ± 2	19 ± 1	17 ± 2
S. MOR	27 ± 2	28 ± 2	24 ± 2	28 ± 2	26 ± 2
E. de S.	99 ± 0.3	99 ± 0.2	96 ± 1	98 ± 1	98 ± 1
N ú m e r o					
Epis. MOR	8 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	10 ± 1	8 ± 1
MTs	14 ± 2	8 ± 2	7 ± 2	16 ± 3	12 ± 1

N = 6; Media ± error estándar

TABLE II. Valores de las distintas variables del sueño durante las cinco situaciones experimentales del grupo tratado con 0.125 mg de Alprazolam.

VARIABLES	CTRL.	TRAT.	POST-1	POST-2	POST-3
Minutos					
Sueño	466 ± 5	477 ± 6	477 ± 2	469 ± 7	465 ± 13
Vigilia	2 ± 1	4 ± 4	2 ± 1	5 ± 2	10 ± 9
Lat de S.	9 ± 5	2 ± 1	4 ± 1	8 ± 3	8 ± 3
Lat Fase 2	7 ± 2	4 ± 1	6 ± 2	8 ± 2	7 ± 2
Lat Fase 3	20 ± 4	18 ± 3	15 ± 1	23 ± 4	36 ± 15
Lat S. MOR	86 ± 19	80 ± 6	71 ± 4	89 ± 8	65 ± 7
Fase 1	26 ± 6	24 ± 8	33 ± 7	29 ± 6	33 ± 8
Fase 2	232 ± 15	232 ± 16	223 ± 9	232 ± 11	225 ± 18
Fase 3	47 ± 4	45 ± 5	47 ± 7	43 ± 6	41 ± 4
Fase 4	43 ± 8	47 ± 12	48 ± 4	48 ± 8	47 ± 9
Fase D	90 ± 10	92 ± 11	95 ± 8	90 ± 6	88 ± 10
S. MOR	119 ± 4	125 ± 7	126 ± 5	118 ± 5	119 ± 4
Por ciento					
Fase 1	6 ± 1	5 ± 2	7 ± 1	6 ± 1	7 ± 2
Fase 2	50 ± 3	48 ± 3	47 ± 2	49 ± 2	48 ± 3
Fase 3	10 ± 1	9 ± 1	10 ± 2	9 ± 1	9 ± 1
Fase 4	9 ± 2	10 ± 3	10 ± 1	10 ± 2	10 ± 2
Fase D	19 ± 2	19 ± 2	20 ± 2	19 ± 1	19 ± 2
S. MOR	26 ± 1	27 ± 2	26 ± 1	25 ± 1	26 ± 1
E. de S.	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 9	97 ± 1	96 ± 3
Número					
Epis. MOR	8 ± 0.8	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	8 ± 1
MTs	11 ± 2	13 ± 2	13 ± 4	15 ± 3	13 ± 2

N = 6; Media ± error estándar

TABLA III. Valores de las distintas variables del sueño durante las cinco situaciones experimentales del grupo tratado con 0.25 mg de Alprazolam.

VARIABLES	CTRL.	TRAT.	POST-1	POST-2	POST-3
M i n u t o s					
Sueño	466 ± 9	471 ± 8	442 ± 26	443 ± 19	452 ± 9
Vigilia	9 ± 7	5 ± 3	9 ± 6	16 ± 9	11 ± 7
Lat de S.	10 ± 5	6 ± 4	31 ± 25	24 ± 13	19 ± 6
Lat Fase 2	9 ± 1	8 ± 5	5 ± 1	7 ± 2	8 ± 1
Lat Fase 3	31 ± 9	27 ± 7	19 ± 1	19 ± 2	22 ± 2
Lat S. MOR	88 ± 8	90 ± 15	94 ± 14	85 ± 10	76 ± 8
Fase 1	29 ± 5	19 ± 4	28 ± 4	32 ± 7	32 ± 8
Fase 2	220 ± 13	262 ± 17	210 ± 22	214 ± 22	202 ± 10
Fase 3	50 ± 11	49 ± 10	57 ± 7	49 ± 13	48 ± 12
Fase 4	41 ± 7	24 ± 6	35 ± 11	37 ± 7	42 ± 11
Fase D	91 ± 12	73 ± 15	92 ± 10	86 ± 8	89 ± 13
S. MOR	126 ± 6	119 ± 12	113 ± 15	111 ± 10	129 ± 12
P a r c i e n t o					
Fase 1	6 ± 1	4 ± 1	7 ± 1	8 ± 2	7 ± 2
Fase 2	47 ± 3	56 ± 4	47 ± 3	48 ± 4	45 ± 2
Fase 3	11 ± 2	10 ± 2	13 ± 1	11 ± 3	11 ± 3
Fase 4	9 ± 1	5 ± 2	9 ± 1	9 ± 2	9 ± 3
Fase D	20 ± 2	15 ± 3	22 ± 3	20 ± 2	20 ± 3
S. MOR	27 ± 1	25 ± 3	25 ± 3	25 ± 2	29 ± 3
E. de S.	96 ± 2	98 ± 1	92 ± 5	92 ± 4	94 ± 2
N ú m e r o					
Epis. MOR	10 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	9 ± 2
MIS	20 ± 1	16 ± 2	15 ± 2	16 ± 2	14 ± 3

N = 6; Media ± error estándar

TABLA IV. Valores de las distintas variables del sueño durante las cinco situaciones experimentales del grupo tratado con 0.5 mg de Alprazolam.

VARIABLES	CTRL.	TRAT.	POST-1	POST-2	POST-3
M i n u t o s					
Sueño	459 ± 13	473 ± 5	463 ± 9	434 ± 27	458 ± 6
Vigilia	10 ± 5	5 ± 3	5 ± 2	22 ± 20	22 ± 10
Lat de S.	14 ± 8	4 ± 1	21 ± 8	30 ± 11	12 ± 3
Lat Fase 2	11 ± 5	6 ± 2	6 ± 3	7 ± 1	4 ± 1
Lat Fase 3	21 ± 5	29 ± 5	21 ± 3	18 ± 2	22 ± 5
Lat S. MOR	76 ± 7 (a)	141 ± 24(b)	77 ± 6	82 ± 8	94 ± 10
Fase 1	26 ± 8	16 ± 4	38 ± 10	31 ± 6	30 ± 8
Fase 2	215 ± 12(c)	292 ± 6	243 ± 5	219 ± 14	215 ± 14
Fase 3	51 ± 6	62 ± 2	52 ± 9	46 ± 9	56 ± 7
Fase 4	50 ± 4 (d)	8 ± 3	29 ± 5	34 ± 7	57 ± 7
Fase D	101 ± 6	70 ± 7	80 ± 8	80 ± 9	101 ± 13
S. MOR	117 ± 6	79 ± 18	102 ± 6	104 ± 11	113 ± 11
P o r c i e n t o					
Fase 1	6 ± 2	4 ± 1	8 ± 2	7 ± 1	7 ± 2
Fase 2	47 ± 2 (e)	62 ± 1 (f)	53 ± 1	51 ± 3	47 ± 3
Fase 3	11 ± 1	13 ± 1	11 ± 2	10 ± 2	12 ± 2
Fase 4	11 ± 1 (g)	2 ± 1	6 ± 1	8 ± 2	10 ± 2
Fase D	22 ± 2	14 ± 2	17 ± 2	19 ± 2	22 ± 3
S. MOR	26 ± 2	20 ± 2	22 ± 1	24 ± 2	25 ± 2
E. de S.	95 ± 3	98 ± 1	96 ± 2	89 ± 6	93 ± 2
N ú m e r o					
Epis. MOR	9 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
MTs	12 ± 4	12 ± 2	11 ± 3	9 ± 2	10 ± 2

N = 6; Media ± error estándar

a) Ctrl vs. Trat	t = 2.606;	p = 0.026
b) Trat vs. Post-1	t = 2.554;	p = 0.029
c) Ctrl vs. Trat	t = 6.666;	p = 0.0001
d) Ctrl vs. Trat	t = 6.054;	p = 0.0001
e) Ctrl vs. Trat	t = 7.419;	p = 0.0001
f) Trat vs. Post-1	t = 5.228;	p = 0.0001
g) Ctrl vs. Trat	t = 6.402;	p = 0.0001

## PRUEBA DE ATENCION

### Grupo Placebo

#### Tiempo de reacción.

Los valores del TR de las cinco pruebas aplicadas a la mañana siguiente de cada una de las distintas noches experimentales, mostraron una clara tendencia a aumentar hacia el final de cada prueba. En el control, los valores de cada periodo permanecieron muy cercanos a los 250 mseg, con muy poca dispersión. Durante el tratamiento el TR aumentó, alcanzando más de 300 mseg hacia el final de la prueba. A la mañana siguiente del post-tratamiento 1, el TR se redujo y permaneció sin cambios aparentes durante las dos mañanas siguientes. Aunque fue clara la disminución del TR después del tratamiento, los valores nunca igualaron al control. En la comparación estadística de las distintas pruebas, no se apreció ningún cambio estadísticamente significativo (Fig. 1B, panel superior).

#### Estimación del tiempo.

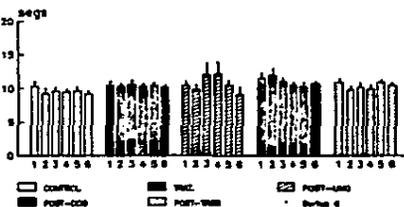
Los valores para la ET en las distintas situaciones experimentales no mostraron cambios significativos al ser comparados entre sí. Durante el tratamiento, la ET fue relativamente estable y permaneció cercana al intervalo prefijado de 10 segundos. En las tres pruebas post-tratamiento, los promedios superaron ligeramente el intervalo de 10 segundos sin mostrar cambios estadísticamente significativos (Fig. 1B, panel inferior).

Figura 18. Evolución de la prueba de atención diurna para el grupo Placebo en las cinco sesiones experimentales. En el panel superior las ordenadas indican el tiempo de reacción en milisegundos y en el panel inferior la estimación del tiempo en segundos. Las abscisas indican los 6 periodos para cada una de las variables analizadas en cada una de las sesiones experimentales. Nótese el aumento del TR hacia el final de cada una de las sesiones. Asimismo, aunque no se observaron diferencias significativas, se aprecia un aumento de esta variable en la mañana del tratamiento. Con respecto a la ET, no se notaron cambios importantes en ninguna de las sesiones experimentales.

## PLACEBO TIEMPO DE REACCION



## P ESTIMACION DEL TIEMPO



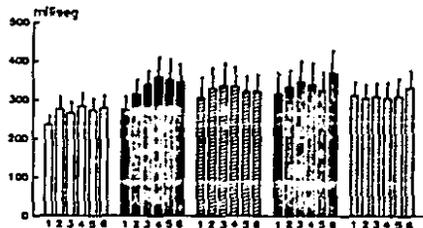
Grupo D1 (alprazolam 0.125 mg)

### Tiempo de reacción.

En este grupo, igualmente se apreció una clara tendencia a que el TR aumentara hacia el final de cada prueba. Durante el control, los valores fueron menos estables, y en algunos casos, se acercaron a los 300 mseg. Desde el inicio de la prueba en el tratamiento, el TR fue más lento con respecto al control, y a partir del segundo periodo (aproximadamente a los 10 minutos de

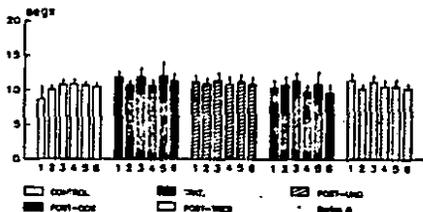
Figura 19. Evolución de la prueba de atención diurna para el grupo tratado con 0.125 mg de alprazolam en cada una de las cinco sesiones experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 18. Se aprecia claramente una tendencia al aumento del TR en la mañana del tratamiento, seguida de una ligera recuperación en las mañanas siguientes, sin embargo no se observó ninguna significancia estadística. En relación a la ET, a lo largo de las 5 sesiones los valores no mostraron cambios importantes, permaneciendo cercanos al intervalo prefijado de 10 segundos.

### ALPRAZOLAM 0.125 mg TIEMPO DE REACCION



P

### ESTIMACION DEL TIEMPO



iniciada la prueba), los valores sobrepasaron los 300 mseg. sin que en ningún momento se redujera dicho valor de TR. En las pruebas de los tres días post-tratamiento, los valores promedio del TR mostraron pocos cambios, permaneciendo, sin embargo, por arriba del control (Fig. 19, panel superior).

#### Estimación del tiempo.

En las cinco situaciones experimentales, aunque con algunas variaciones, los valores promedio de esta variable fueron muy

semejantes en términos generales. En los valores del control, a excepción de un acortamiento (no significativo) en el primer periodo, todos los demás fueron de alrededor de 10 seg. En el tratamiento, la ET aumentó a lo largo de toda la prueba, principalmente en los periodos 1, 3 y 5. En los tres días post-tratamiento, se presentó una tendencia a recobrar los valores basales, lográndose dicha recuperación en los dos últimos días (Fig. 19, panel inferior).

Grupo D2 (alprazolam 0.25 mg)

#### Tiempo de reacción.

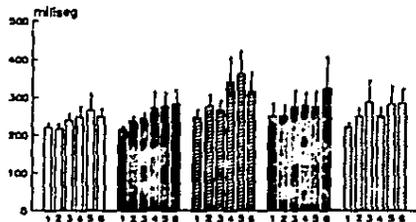
Dentro de cada una de las cinco situaciones experimentales, se apreció un tendencia a que el TR aumentara hacia el final de cada prueba. En el control, el promedio de los periodos se mantuvo en un rango de entre 220 y 265 mseg. En la mañana de tratamiento, el TR mostró un perfil semejante al del control, siendo el valor promedio más alto de 283 mseg. En el post-tratamiento 1, se observó un aumento del TR superior a 300 mseg a partir de los 30 minutos de iniciada la prueba. Durante los días 2 y 3 post-tratamiento, se presentó un acortamiento del TR tendiente a recobrar los valores basales, lo cual casi se logró en el post-tratamiento 3, con una duración de entre 221 y 268 mseg. Sin embargo, en ninguna de las comparaciones entre los distintos días, hubo diferencia significativa alguna (Fig. 20, panel superior).

#### Estimación del tiempo.

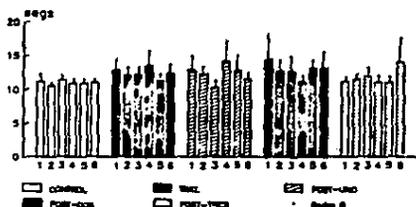
Con respecto a la ET, en este grupo no se apreció ningún cambio significativo entre las distintas situaciones

## ALPRAZOLAM 0.25 mg TIEMPO DE REACCION

Figura 20. Evolución de la prueba de atención diurna para el grupo tratado con 0.25 mg de alprazolam en cada una de las cinco sesiones experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 18. En este grupo fue evidente el aumento del TR hacia el final de cada sesión experimental. Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas. En lo que respecta a la ET, los valores mostraron un ligero aumento y mayor dispersión en la mañana del tratamiento y en los 3 días post-tratamiento, sin embargo, estas variaciones no fueron significativas.



### P ESTIMACION DEL TIEMPO



experimentales. En el control, los valores mostraron poca variación y en general se presentaron en un rango de entre 10.5 y 11.4 segundos. En el tratamiento, los valores aumentaron y al mismo tiempo se observó una mayor dispersión, llegando incluso a presentar un promedio de 13.5 segundos en el periodo 4. Al igual que en tratamiento, en los post-tratamientos 1 y 2 se mantuvieron elevados tanto los promedios como su dispersión, y sólo en el post-tratamiento 3, estos valores fueron más cercanos al modelo de 10 segundos y con una menor dispersión (Fig. 20, panel inferior).

Grupo D3 (alprazolam 0.5 mg)

#### Tiempo de reacción

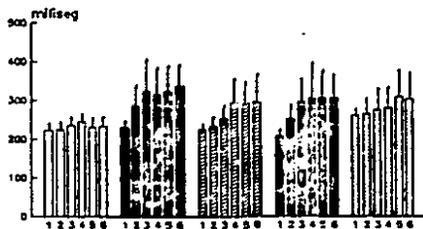
Al igual que en los grupos anteriores, esta variable mostró, junto con una mayor dispersión, una clara tendencia a aumentar hacia el final de cada una de las situaciones experimentales. A lo largo del control, el TR se mantuvo en promedio por debajo de 250 mseg en cada periodo. En el tratamiento, a partir del segundo periodo, el promedio del TR fue superior a los 288 mseg. Sin embargo, en contraste con el control, las diferencias no fueron significativas. En cuanto a los valores de esta variable en los tres días post-tratamiento, en términos generales se notó un acortamiento del TR en relación al tratamiento, sin que se llegaran a restaurar los valores del control. Asimismo, las comparaciones estadísticas entre el control y las 3 pruebas post-tratamiento, no fueron significativas (Fig. 21, panel superior).

#### Estimación del tiempo.

El promedio por periodos de la ET prácticamente no mostró ninguna variabilidad en este grupo, permaneciendo los valores cercanos al intervalo de 10 segundos. Durante el control, los valores fueron semejantes a lo largo del experimento. En el tratamiento, en cambio, hubo un ligero aumento no significativo en los periodos 4 y 6. En el post-tratamiento 1, el perfil de la ET fue parecido al del tratamiento, presentándose en el último periodo un valor de 13.4 seg. Finalmente, en los post-tratamientos 2 y 3, la ET se redujo, siendo al mismo tiempo más estable, de manera que estas dos últimas pruebas fueron muy semejantes al control (Fig. 21, panel inferior).

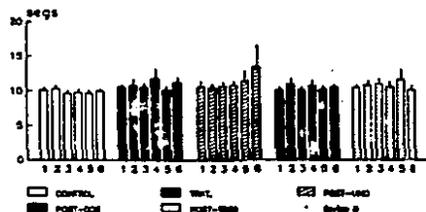
Figura 21. Evolución de la prueba de atención diurna para el grupo tratado con 0.5 mg de alprazolam en cada una de las cinco sesiones experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 18. En la mañana del tratamiento, aunque se notó un aumento en el promedio del TR en cada uno de los periodos de la prueba, los valores mostraron una mayor dispersión. En las pruebas siguientes, el TR persistió aumentado sin recobrar los valores basales. En ningún caso hubo significancia estadística. En lo que respecta a los valores de la ET, no se apreciaron cambios significativos, permaneciendo cercanos al intervalo de 10 segundos.

### ALPRAZOLAM 0.5 mg TIEMPO DE REACCION



3

### ESTIMACION DEL TIEMPO



CONTROL
  TRFL
  POST-100

Con la intención de complementar la información del TR y de la ET, a continuación, en las Tablas de la V a la VIII, se presentan los promedios y errores estándar de cada periodo, para cada una de las situaciones experimentales para en cada uno de los 4 grupos.

TABLA V. Tiempo de reacción (TR; mseg) y estimación del tiempo (ET; seg) en función de los periodos que integran la prueba de atención en cada una de las cinco situaciones experimentales para el grupo tratado con Placebo.

PERIODO	CONTROL	TRATAMIENTO	POST-1	POST-2	POST-3
T R					
1	241 ± 18	245 ± 21	249 ± 18	270 ± 29	260 ± 27
2	233 ± 10	274 ± 25	278 ± 23	265 ± 29	273 ± 23
3	237 ± 15	263 ± 18	266 ± 18	273 ± 19	278 ± 17
4	256 ± 22	288 ± 25	287 ± 22	266 ± 17	304 ± 27
5	244 ± 11	292 ± 20	285 ± 22	267 ± 8	292 ± 15
6	249 ± 18	329 ± 29	299 ± 21	277 ± 23	294 ± 20
E T					
1	10.3 ± .6	10.4 ± .5	10.4 ± .5	11.5 ± .6	10.9 ± .4
2	9.3 ± .5	10.2 ± .3	9.8 ± .6	11.9 ± .8	9.8 ± .4
3	9.6 ± .4	10.5 ± .5	11.9 ± 1.7	11.0 ± .5	10.2 ± .4
4	9.5 ± .2	10.2 ± .3	12.2 ± 1.7	10.4 ± .3	9.9 ± .4
5	9.6 ± .4	10.4 ± .2	10.5 ± .6	10.2 ± .6	10.9 ± .2
6	9.2 ± .3	10.1 ± .3	9.1 ± .9	10.6 ± .2	10.4 ± .3

N = 6; Media ± error estándar

TABLA VI. Tiempo de reacción (TR; mseg) y estimación del tiempo (ET; seg) en función de los periodos que integran la prueba de atención en cada una de las cinco situaciones experimentales para el grupo tratado con 0.125 mg de Alprazolam.

PERIODO	CONTROL	TRATAMIENTO	POST-1	POST-2	POST-3
T R					
1	235 ± 21.	275 ± 32	305 ± 51	316 ± 50	311 ± 34
2	274 ± 31	314 ± 35	329 ± 50	331 ± 42	304 ± 35
3	266 ± 26	339 ± 33	337 ± 55	346 ± 52	308 ± 33
4	283 ± 33	359 ± 49	333 ± 49	338 ± 55	304 ± 38
5	273 ± 29	351 ± 51	320 ± 38	325 ± 45	310 ± 44
6	278 ± 31	344 ± 44	322 ± 42	369 ± 56	331 ± 41.
E T					
1	8.7 ± 1.6	11.9 ± .6	11.2 ± .7	10.3 ± .9	11.4 ± .6
2	10.0 ± .4	10.7 ± .4	10.9 ± .7	10.8 ± 1.1	10.2 ± .4
3	10.7 ± .5	11.8 ± 1.2	11.4 ± 1.0	11.2 ± 1.1	11.2 ± .8
4	10.8 ± .5	10.7 ± .6	10.7 ± 1.0	9.7 ± .8	10.5 ± .7
5	10.7 ± .4	11.9 ± 1.9	11.1 ± .9	10.8 ± 1.6	10.5 ± .9
6	10.5 ± .4	11.3 ± .9	10.8 ± .9	9.6 ± 1.1	10.3 ± .5

N = 6; Media ± error estándar

TABLA VII. Tiempo de reacción (TR; mseg) y estimación del tiempo (ET; seg) en función de los periodos que integran la prueba de atención en cada una de las cinco situaciones experimentales para el grupo tratado con 0.25 mg de Alprazolam.

PERIODO	CONTROL	TRATAMIENTO	POST-1	POST-2	POST-3
T R					
1	222 ± 8	215 ± 5	246 ± 20	251 ± 31	221 ± 10
2	216 ± 11	237 ± 10	277 ± 27	251 ± 27	249 ± 19
3	239 ± 16	246 ± 13	266 ± 23	276 ± 41	288 ± 55
4	249 ± 25	271 ± 41	341 ± 64	279 ± 31	250 ± 21
5	265 ± 42	277 ± 34	361 ± 60	276 ± 38	283 ± 44
6	249 ± 19	283 ± 36	315 ± 50	322 ± 84	285 ± 35
E T					
1	11.1 ± 1.0	12.8 ± 1.6	12.9 ± 1.9	14.5 ± 3.5	11.1 ± .5
2	10.5 ± .3	12.1 ± 1	12.3 ± 1	12.6 ± 1.5	11.5 ± .7
3	11.4 ± .6	12.2 ± 1	10.3 ± 1	12.6 ± 2.1	11.9 ± 1.2
4	10.9 ± .6	13.5 ± 2	14.2 ± 2.9	11.0 ± .9	11.1 ± .8
5	10.9 ± .5	11.3 ± .8	12.7 ± 2.2	13.1 ± 1.1	11.0 ± .8
6	11.0 ± .4	12.5 ± 1.2	11.6 ± .7	13.2 ± 2.3	14.1 ± 3.4

N = 6; Media ± error estándar

TABLA VIII. Tiempo de reacción (TR; msec) y estimación del tiempo (ET; seg) en función de los periodos que integran la prueba de atención en cada una de las cinco situaciones experimentales para el grupo tratado con 0.5 mg de Alprazolam.

PERIODO	CONTROL	TRATAMIENTO	POST-1	POST-2	POST-3
T R					
1	223 ± 17	230 ± 15	226 ± 10	207 ± 15	260 ± 16
2	223 ± 18	288 ± 48	234 ± 23	250 ± 36	265 ± 37
3	235 ± 21	322 ± 81	253 ± 32	295 ± 59	274 ± 53
4	245 ± 18	316 ± 67	294 ± 60	303 ± 91	282 ± 50
5	231 ± 22	322 ± 64	290 ± 56	305 ± 68	309 ± 65
6	233 ± 23	335 ± 57	293 ± 71	305 ± 58	303 ± 66
E T					
1	10.1 ± .2	10.5 ± .1	10.6 ± .6	10.1 ± .3	10.5 ± .2
2	10.3 ± .3	10.7 ± .7	10.5 ± .3	10.8 ± .7	10.8 ± .5
3	9.7 ± .2	10.5 ± .3	10.6 ± .4	10.0 ± .3	10.9 ± .6
4	9.8 ± .2	11.8 ± 1.1	10.7 ± .4	10.6 ± .7	10.5 ± .6
5	9.7 ± .2	10.2 ± .2	11.4 ± 1.3	10.1 ± .3	11.6 ± 1.3
6	10.0 ± .1	11.2 ± .5	13.4 ± 2.9	10.4 ± .3	10.1 ± .5

N = 6; Media ± error estándar

## Respuestas fallidas y predictivas'

### Controles.

Al graficar las respuestas fallidas en función del tiempo, en los controles de los 4 grupos experimentales, se apreciaron diferencias marcadas entre los 4 grupos. Aparentemente, los grupos D2 y D3 presentaron un mayor número de estas respuestas. Asimismo, en todos los casos, existe una tendencia a que el mayor número de ellas se presenten hacia el final de la prueba (Fig. 22, panel superior).

Las respuestas predictivas, a excepción de un número muy elevado en dos de los sujetos en los grupos D2 y D3, aparentemente se presentaron en forma homogénea a lo largo de las pruebas en los distintos grupos. Sin embargo, en los grupos D2 y D3 proporcionalmente se presentaron más que en los otros dos grupos (Fig. 22, panel inferior).

### Tratamiento.

A la mañana siguiente del tratamiento, las respuestas fallidas mostraron el mismo patrón de presentación que en el control, es decir, presentaron una tendencia a aumentar hacia el final de las pruebas. Sin embargo, en el grupo D3, aparentemente se incrementaron en esta situación en relación a los otros grupos y en relación a su propio control; inclusive, un sujeto se durmió durante un periodo completo (Fig. 23, panel superior).

En cuanto a las respuestas predictivas en esta misma situación, aparentemente en el grupo D3 su cantidad fue mayor que en los otros grupos. En general, no se apreciaron cambios

importantes al comparar a cada grupo con su propio control (Fig. 23, panel inferior).

#### Post-tratamiento 1.

En la mañana del post-tratamiento 1, en los grupos PL y D2, algunos sujetos presentaron claras manifestaciones de sueño durante la prueba de atención. A pesar de esto, aparentemente hubo menos respuestas fallidas que en la mañana anterior (Fig. 24, panel superior).

Las respuestas predictivas aparentemente no cambiaron ni su frecuencia ni su distribución en contraste con el día anterior (Fig. 24, panel inferior).

#### Post-tratamiento 2.

En esta situación las respuestas fallidas fueron muy parecidas, en número y distribución a las del día anterior, aunque en los grupos D2 y D3, aparentemente aumentaron debido a que dos sujetos, al quedarse dormidos, dejaron de contestar (Fig. 25, panel superior).

En cuanto a las respuestas predictivas, en esta ocasión, aparentemente se presentaron más tempranamente que en el día anterior (Fig. 25, panel inferior).

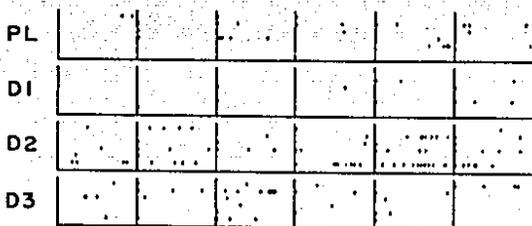
#### Post-tratamiento 3.

Al parecer a excepción de dos sujetos de los grupos D2 y D3 que se durmieron durante la tarea, el número de respuestas fallidas disminuyó notoriamente en los cuatro grupos experimentales en relación a los días anteriores (Fig. 26, panel

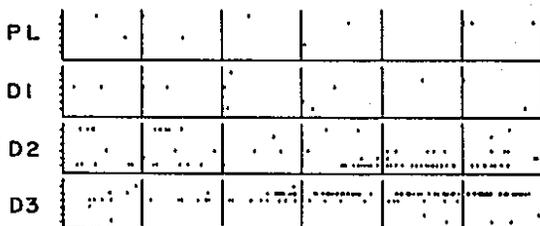
superior). En cuanto a las respuestas predictivas, aunque no tan marcadamente, también hubo una disminución en contraste con las pruebas previas (Fig. 26, panel inferior).

## CONTROL

### FALLAS



### PREDICTIVAS

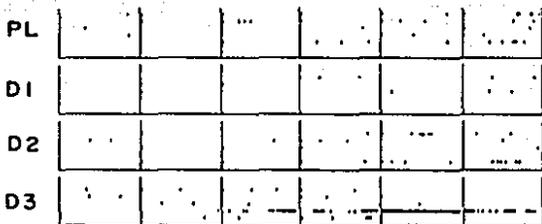


### PERIODOS

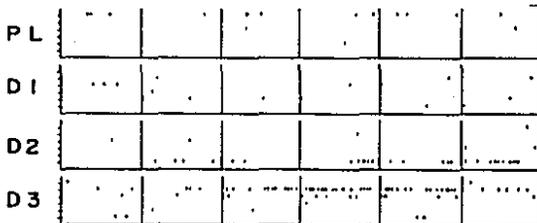
Figura 22. Evolución de las respuestas fallidas (panel superior) y de las predictivas (panel inferior) durante la prueba de atención diurna en el control de los 4 grupos experimentales. Cada división en las ordenadas corresponde a los diferentes grupos (PL, D1, D2 y D3) y cada una de las subdivisiones es un nivel de graficación para cada uno de los sujetos. Las abscisas indican los 6 periodos que integran la prueba de atención. Nótese las diferencias entre los cuatro grupos; aparentemente los Grupos D2 y D3 presentan un mayor número de estas respuestas.

## TRATAMIENTO

### FALLAS



### PREDICTIVAS



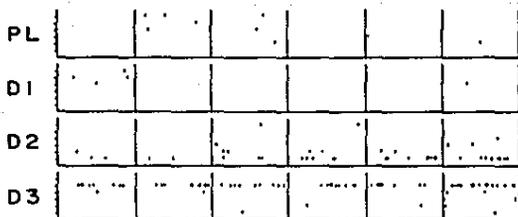
### PERIODOS

Figura 23. Evolución de las respuestas fallidas (panel superior) y de las predictivas (panel inferior) durante la prueba de atención a la mañana siguiente a la noche del tratamiento en los 4 grupos experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 22. En este caso también se observa un aumento de las respuestas fallidas hacia el final de la prueba. En el grupo D3 estas respuestas se hicieron más aparentes, inclusive uno de los sujetos se durmió durante un periodo completo. En cuanto a las respuestas predictivas, en el grupo D3 se nota una mayor cantidad de ellas.

POST-TRATAMIENTO I  
FALLAS



PREDICTIVAS

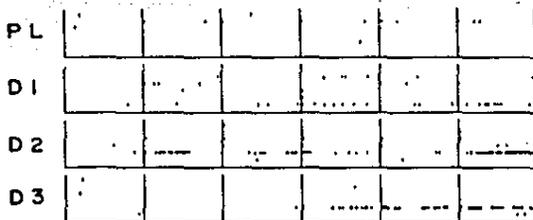


PERIODOS

Figura 24. Evolución de las respuestas fallidas (panel superior) y de las predictivas (panel inferior) durante la prueba de atención a la mañana siguiente del primer día post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 22. Aún cuando se notaron claras manifestaciones de sueño en los grupos PL y D2, el número de respuestas fallidas aparentemente fue menor que el día anterior. Por otro lado, las respuestas predictivas no mostraron cambios ni en su distribución ni en su cantidad.

## POST - TRATAMIENTO 2

### FALLAS



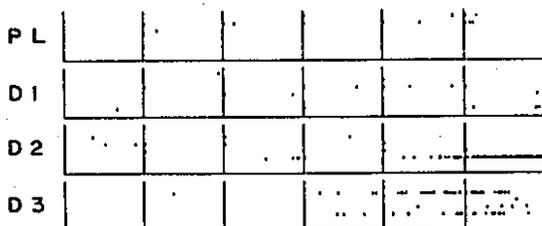
### PREDICTIVAS



### PERIODOS

*Figura 25. Evolución de las respuestas fallidas (panel superior) y de las predictivas (panel inferior) durante la prueba de atención a la mañana siguiente del segundo día post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 22. A excepción de dos sujetos que se durmieron en los grupos D2 y D3, el número y distribución de las respuestas fallidas fue muy semejante al día anterior. Las respuestas predictivas en esta ocasión se presentaron más tempranamente.*

POST - TRATAMIENTO 3  
FALLAS



PREDICTIVAS



PERIODOS

Figura 26. Evolución de las respuestas fallidas (panel superior) y de las predictivas (panel inferior) durante la prueba de atención a la mañana siguiente del tercer día post-tratamiento en los 4 grupos experimentales. Las ordenadas y las abscisas indican lo mismo que en la figura 22. En este caso tanto el número de respuestas fallidas como el de las predictivas disminuyó notoriamente en relación a los días anteriores.

Finalmente, al procesar los datos, no se apreció ninguna significancia estadística. En la Tabla IX se presentan los promedios y los errores estándar correspondientes a cada uno de los grupos en cada situación experimental.

TABLA IX. Respuestas fallidas (RF) y predictivas (RP) en de cada una de las cinco situaciones experimentales en los 4 grupos experimentales.

GRUPO	CONTROL	TRATAMIENTO	POST-1	POST-2	POST-3
R F					
PL	3.8 ± 1.4	5.5 ± 1.7	6.0 ± 4.1	3.0 ± 1.7	2.5 ± 1.5
D1	2.5 ± 1.0	2.5 ± 0.9	2.3 ± 1.1	6.7 ± 3.1	3.7 ± 1.1
D2	5.3 ± 1.1	3.3 ± 1.1	5.5 ± 2.9	5.5 ± 2.5	4.5 ± 2.1
D3	5.3 ± 1.9	6.5 ± 2.0	4.0 ± 1.2	4.7 ± 3.5	6.0 ± 2.5
R P					
PL	0.7 ± 0.3	2.6 ± 2.1	1.3 ± 0.4	3.2 ± 2.2	3.2 ± 1.4
D1	1.8 ± 0.7	2.3 ± 0.7	0.8 ± 0.4	1.8 ± 0.9	2.3 ± 1.1
D2	12.7 ± 7.0	5.5 ± 4.3	7.0 ± 4.3	9.3 ± 8.0	5.3 ± 3.3
D3	20.5 ± 13.3	12.6 ± 8.8	11.7 ± 9.5	12.3 ± 10.2	8.7 ± 4.0

N = 6; Media ± error estándar

#### NIVELES URINARIOS DE ALPRAZOLAM

El análisis de los niveles urinarios de alprazolam en ug/ml, mostró claras diferencias relacionadas a la dosis entre los distintos grupos experimentales (Figura 27). En el grupo placebo, no se observó en ninguno de los 7 días analizados. En el grupo D1 (0.125 mg) se notó un aumento máximo de los niveles de alprazolam el tercer día del tratamiento, permaneciendo prácticamente sin cambios a lo largo de los demás días del tratamiento. Finalmente, a partir de la interrupción del tratamiento se notó un rápido descenso de los valores hasta el tercer día post-tratamiento. Sin embargo, en este grupo no se apreció ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los distintos días de observación. En el grupo D2 (0.25 mg), por medio de la prueba de F univariada, se detectaron diferencias significativas y fueron localizadas con la prueba de Tukey (Alfa= 0.05). De esta manera, en relación al control, se observó un aumento significativo ( $F(3, 20)=5.908$ ;  $p=0.005$ ) de los niveles de alprazolam durante los tres días del tratamiento. Posteriormente, al suspenderse el tratamiento, se presentó una rápida disminución de los niveles de alprazolam alcanzando significancia estadística ( $F(3, 20)=4.464$ ;  $p=0.015$ ) entre el post-tratamiento 2 y los dos últimos días de tratamiento, así como entre el post-tratamiento 3 y los tres días de tratamiento ( $F(3,20)=3.231$ ;  $p=0.044$ ). En el caso del grupo D3 (0.5 mg), se notó un marcado aumento de los niveles de alprazolam a lo largo del tratamiento, siendo significativo entre el control y el día 7 de tratamiento ( $F=(3,20)=5.908$ ;  $p=0.005$ ), seguido de una disminución a partir de la interrupción del

tratamiento, que resultó significativa entre el día 7 de tratamiento y los dos últimos días post-tratamiento ( $F(3,20)=4.464$ ,  $p=0.015$ ;  $F(3,20)=3.231$ ,  $p=0.044$ , respectivamente). En la Tabla X se presentan los valores expresados en ug/ml y se señalan las diferencias significativas.

Figura 27. Niveles de alprazolam en orina. En las ordenadas, los promedios y errores estándar expresados en ug/ml. En las abscisas las distintas situaciones experimentales (CTRL-control; T3, T5 y T7 indican los días 3, 5 y 7 del tratamiento; P1, P2 y P3 los días 1, 2 y 3 post-tratamiento. Nótese la clara diferenciación de las curvas entre los 4 grupos experimentales (PL - placebo; D1, D2 y D3, indican los tres grupos tratados con 0.125, 0.25 y 0.5 mg de alprazolam respectivamente. (\*)  $p < 0.001$ ).

### NIVELES DE ALPRAZOLAM EN ORINA ug/ml

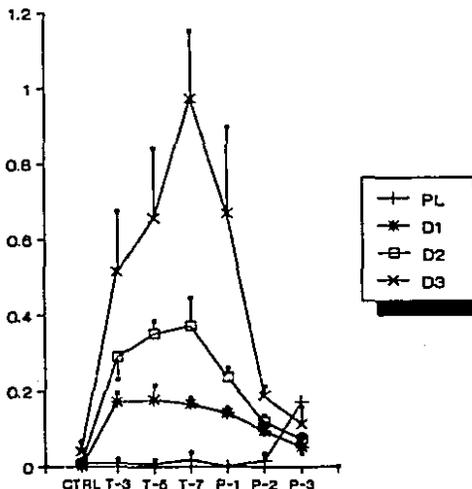


TABLA X. Niveles de alprazolam en orina en ug/ml.

DIA	PLACEBO PL	0.125 mg D1	0.25 mg D2	0.5 mg D3
CTRL	0.009	0.001	0.008	0.040
	0.009	0.001	0.008	0.025
T-3	0.009	0.171	0.289 a	0.515
	0.009	0.022	0.041	0.158
T-5	0.008	0.177	0.351 a	0.656
	0.008	0.037	0.033	0.184
T-7	0.018	0.166	0.371 a	0.972 d
	0.018	0.014	0.073	0.178
P-1	0	0.141	0.236	0.668
	0	0.013	0.023	0.228
P-2	0.017	0.095	0.119 b	0.188 e
	0.017	0.020	0.016	0.023
P-3	0.017	0.053	0.073 c	0.113 e
	0.017	0.020	0.013	0.045

N = 6; Promedio (arriba) y error estándar (abajo). Comparaciones intragrupos con la prueba de Tukey. Alfa = 0.05:

- a vs CTRL
- b vs T-5 y T-7
- c vs T-3, T-5 y T-7
- d vs CTRL
- e vs T-7

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

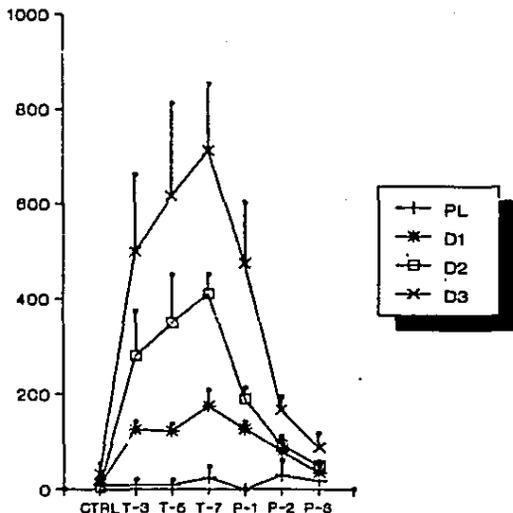
El análisis de los niveles de alprazolam en orina en  $\mu\text{g}/\text{vol}$ , también presentó claras diferencias entre los distintos tratamientos en los grupos tratados con alprazolam (Fig. 2B). En el caso del grupo D1, el incremento de los niveles de alprazolam fue significativo ( $F(3,20)=4.945$ ,  $p=0.010$ ) en los tres días de tratamiento con respecto al control e inclusive, entre el control y primer día post-tratamiento. Después de la interrupción del tratamiento, se presentó un decremento de los niveles de alprazolam, siendo significativa ( $F(3,20)=4.849$ ,  $p=0.011$ ) la diferencia entre los post-tratamientos 2 y 3 contra el tratamiento 7, así como entre el post-tratamiento 3 contra los tratamientos 3 y 5 y post-tratamiento 1.

Con respecto al grupo tratado con 0.25 mg (D2), la presencia de alprazolam los 3 días del tratamiento fue significativo en relación al control ( $F(3,20)=4.945$ ,  $p=0.01$ ). Al interrumpirse el tratamiento se presentó un claro decremento de los niveles, alcanzando significancia estadística entre los post-tratamientos 2 y 3 contra los tratamientos 3 y 7.

En el grupo D3 (0.5 mg) también se presentó un aumento significativo de los niveles durante los días 5 y 7 del tratamiento con respecto al control ( $F(3,20)=4.945$ ,  $p=0.01$ ), seguida de una disminución en el periodo post-tratamiento que alcanzó significancia estadística los días 2 y 3 del post-tratamiento contra el día 7 del tratamiento.

Figura 28. Niveles de alprazolam en orina. En las ordenadas, los promedios y errores estándar expresados en ug/vol. Las abscisas como en figura 27. Al igual que en el caso anterior, se aprecian claramente las diferencias entre los distintos grupos. Nótese el aumento de los valores conforme transcurren los días de administración seguido de una marcada disminución al suspenderse el tratamiento.

### NIVELES DE ALPRAZOLAM EN ORINA ug/vol



En la Tabla XI se presentan los promedios y los errores estándar, y se señalan las diferencias entre los distintos días de observación dentro de cada grupo experimental.

TABLA XI. Niveles de alprazolam en orina en ug/vol.

DIA	PLACEBO PL	0.125 mg D1	0.25 mg D2	0.5 mg D3
CTRL	9.625	11.300	3.750	31.617
	9.625	11.300	3.750	22.607
T-3	9.625	125.383 a	279.650 d	498.250
	9.625	15.173	93.172	161.981
T-5	8.750	121.633 a	348.367 d	615.117 f
	8.750	14.347	100.772	195.422
T-7	23.850	174.150 a	410.367 d	711.417 f
	23.850	32.945	39.845	140.601
P-1	0	127.167 a	190.130	475.223
	0	13.946	22.226	127.856
P-2	29.750	79.767 b	92.750 e	165.967 g
	29.750	17.415	16.639	26.878
P-3	17.667	34.350 bc	49.408 e	88.017 g
	17.667	14.469	7.422	28.786

N = 6; Promedio (arriba) y error estándar (abajo). Comparaciones intragrupos con la prueba de Tukey, Alfa = 0.05:

- a vs CTRL
- b vs T-7
- c vs T-3, T-5 y P-1
- d vs CTRL
- e vs T-3 y T-7
- f vs CTRL
- g vs T-7

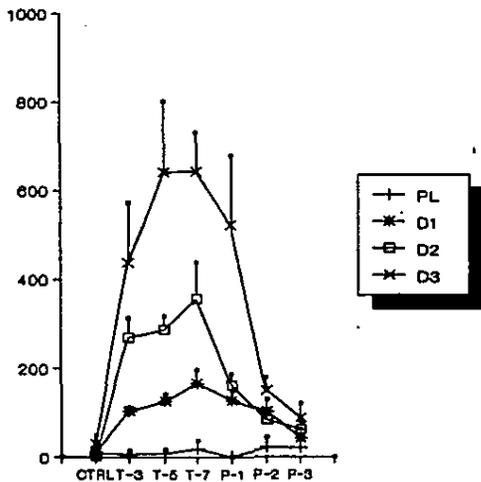
Por otra parte, la cuantificación de los niveles de alprazolam considerados en ug/g de creatinina, también mostró claras diferencias entre los distintos días de observación entre cada uno de los grupos tratados con alprazolam (Fig. 29). En el caso del grupo D1 (0.125 mg), se apreció un franco aumento de los niveles durante los días del tratamiento con respecto al control. Inclusive, esta diferencia persistió inclusive los días 1 y 2 del periodo post-tratamiento. Sólo se detectó una marcada reducción hasta el día 3 del post-tratamiento en comparación al tratamiento 7.

En relación a la dosis de 0.25 mg (Grupo D2), los niveles de alprazolam alcanzados durante los tres días del periodo de tratamiento, fueron significativos en comparación al control. Al finalizar el tratamiento, se apreció un marcado decremento de los niveles, apreciándose significancias entre los tres días del periodo pos-tratamiento y el día 7 del tratamiento, y entre los dos últimos días del post-tratamiento y los dos primeros del tratamiento.

Finalmente, en el grupo D3 (0.5 mg), también se apreciaron diferencias significativas en el aumento de los niveles de alprazolam, detectándose éstas los días 5 y 7 del tratamiento con respecto al control, seguido de una franca disminución en el periodo post-tratamiento. En este caso, las significancias se presentaron entre el día 7 del tratamiento contra los dos últimos días del post-tratamiento.

### NIVELES DE ALPRAZOLAM EN ORINA ug/g de creatinina

Figura 29. Niveles de alprazolam en orina. En las ordenadas, los promedios y errores estándar expresados en ug/g de creatinina. Las abscisas como en figura 27. Como en los casos anteriores se aprecian claramente las diferencias entre los grupos y el desarrollo de los niveles durante el tratamiento como en el post-tratamiento.



En la Tabla XII se presentan los valores promedio así como los errores estándar en cada serie experimental dentro de cada grupo.

TABLA X11. Niveles de alprazolam en orina en ug/g de creatinina.

DIA	PLACEBO PL	0.125 mg D1	0.25 mg D2	0.5 mg D3
CTRL	8.040	10.670	3.267	29.800
	8.040	10.670	3.267	18.954
T-3	6.712	103.578 a	268.400 c	437.617
	6.712	7.121	44.335	134.739
T-5	7.940	126.188 a	286.617 c	641.700 f
	7.940	14.849	30.172	159.508
T-7	18.082	165.948 a	356.333 c	643.600 f
	18.082	29.361	81.321	87.295
P-1	0	127.917 a	161.500 d	522.317
	0	19.573	24.899	155.905
P-2	21.917	102.728 a	84.033 de	149.683 g
	21.917	26.984	18.053	28.158
P-3	21.383	42.867 b	62.417 de	87.367 g
	21.383	19.664	16.653	32.298

N = 6; Promedio (arriba) y error estándar (abajo). Comparaciones intragrupos con la prueba de Tukey, Alfa = 0.05:

- a vs CTRL
- b vs T-7
- c vs CTRL
- d vs T-7
- e vs T-3 y T-5
- f vs CTRL
- g vs T-7

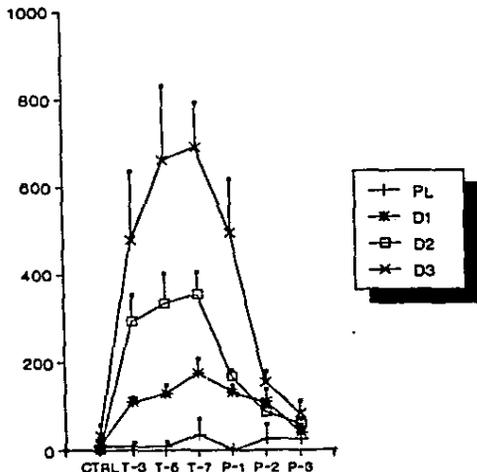
Por último, la cuantificación de los niveles de alprazolam en g/vol y ug/g de creatinina, a excepción del grupo PL, igualmente se presentaron claras diferencias relacionadas con las dosis (Fig. 30). En el grupo D1 (0.125 mg), se presentó un aumento significativo de los niveles a lo largo de todo el tratamiento, mismo que persistió hasta los dos primeros días del periodo post-tratamiento. Sólo se apreció una reducción hasta el tercer día del post-tratamiento en contrast con los días 5 y 7 del tratamiento y el primer post-tratamiento.

En el caso del grupo D2 (0.25 mg), se apreció un aumento significativo de los niveles de alprazolam los tres días del tratamiento con respecto al control (Fig. 30). Posteriormente, a partir de la interrupción del mismo, se apreció un rápido descenso significativo de los niveles entre el primer post-tratamiento y el día 7 de tratamiento, así como entre los dos últimos días del post-tratamiento y los tres del periodo de tratamiento.

En el grupo D3 (0.5 mg), también se presentó un aumento de los niveles a lo largo del tratamiento, siendo éste significativo los días 5 y 7 del tratamiento. Posteriormente, durante el periodo post-tratamiento se presentó un marcado decremento de los niveles, presentando significancia estadística los días 2 y 3 del post-tratamiento contra los días 5 y 7 del tratamiento.

### NIVELES DE ALPRAZOLAM EN ORINA g/vol; ug/g de creatinina

Figura 30. Niveles de alprazolam en orina. En las ordenadas, los promedios y errores estándar expresados en g/vol; ug/g de creatinina. Las abscisas como en la figura 27. Al igual que en las gráficas anteriores, se aprecian claramente las diferencias entre los distintos grupos. Nótese el aumento de los valores conforme transcurren los días de administración seguido de una marcada disminución al suspenderse el tratamiento. Sin embargo, en el Grupo D3, aún en el P3, todavía se observa la presencia de alprazolam.



En la Tabla XIII se presentan los promedios y los errores estándar de cada serie experimental dentro de cada uno de los 4 grupos.

**TABLA XIII. Niveles de alprazolam en orina en g/vol; ug/g de creatinina.**

DIA	PLACEBO PL	0.125 mg D1	0.25 mg D2	0.5 mg D3
CTRL	9.487	12.953	3.183	33.617
	9.487	12.953	3.183	23.908
T-3	7.918	110.440 a	293.267 c	478.300
	7.918	8.240	59.694	156.572
T-5	9.368	128.987 a	333.967 c	661.317 f
	9.368	17.850	67.994	168.461
T-7	35.495	176.380 a	356.250 c	691.017 f
	35.495	31.825	49.653	102.857
P-1	0	131.568 a	167.083 d	493.350
	0	13.527	11.895	122.457
P-2	25.850	109.515 a	87.183 e	154.850 g
	25.850	26.618	14.780	23.338
P-3	25.217	40.508 b	59.700 e	82.750 g
	25.217	16.446	10.935	27.344

N = 6; Promedio (arriba) y error estándar (abajo). Comparaciones intragrupos con la prueba de Tukey. Alfa = 0.05:

- a vs CTRL
- b vs T-5, T-7 y P-1
- c vs CTRL
- d vs T-7
- e vs T-3, T-5 y T-7
- f vs CTRL
- g vs T-5 y T-7

*... debemos ensanchar nuestra perspectiva temporal, y reconocer que la experimentación continua y múltiple es más propia de la actividad científica que los experimentos únicos y definitivos. Las pruebas que realizamos hoy, si llegan a tener éxito, exigirán repetición y validaciones cruzadas en otros momentos y en otras condiciones...*

Campbell y Stanley

#### DISCUSION

La relevancia del presente estudio se considerará en función de: la relación que nuestros resultados tienen con hallazgos de investigaciones previas, las aportaciones que de él se derivan, las bondades del diseño experimental empleado, y las limitaciones que presenta.

#### Relación con investigaciones previas

Los resultados de este estudio concuerdan con los hallazgos de Subhan et al. (1986), en cuanto a los efectos residuales sobre la atención. En contraste con el primer día de tratamiento, en el séptimo, sus sujetos no presentaron alteraciones significativas de la atención con 0.5 mg de alprazolam. Aún cuando nosotros no contamos con datos del inicio del tratamiento, al comparar los resultados del tiempo de reacción y de la estimación del tiempo, entre los controles y el séptimo día de tratamiento en cada grupo, tampoco observamos alteraciones significativas en la integridad de esta conducta al despertar.

?

En lo que respecta a los efectos residuales, Seidel et al. (1985), en un estudio en el que administraron 1 mg diario de alprazolam durante 7 días consecutivos, observaron un marcado

deterioro de la ejecución el primer día del tratamiento, mismo que para el día 7 de tratamiento, había desaparecido. Los autores lo explican en función de una tolerancia del sujeto a los efectos sedativos que esta substancia induce. En este sentido, con dosis semejantes, nuestros datos también concuerdan con los de estos autores: tampoco se encontraron efectos residuales que pudieran reflejar un deterioro de la atención diurna.

Por otro lado, Kramer (1982) presenta un estudio con metodología similar a la nuestra. Sus resultados, a primera vista, parecen no concordar con los nuestros cuando se comparan sus datos de dosis de 2.0 y 3.0 mg, con las cuales observó un aumento significativo en la eficiencia de sueño, en la latencia de sueño MOR y en la duración de la fase 2. Así como una disminución significativa en el número de despertares, en la duración de las fases 1 y MOR y en la densidad de MOR. Sin embargo, cuando se contrastan los resultados obtenidos con 1.0 mg de alprazolam en ambos estudios, existe un acuerdo absoluto. Ahora bien, existen diferencias metodológicas en relación a los valores de la eficiencia de sueño en su fase control, a las dosis utilizadas y a la duración del tratamiento, que podrían explicar algunas inconsistencias aparentes.

La población del estudio de Kramer, tal vez debido a su amplio rango de edades, presentó una eficiencia de sueño disminuida en sus controles (siendo de alrededor del 89%), lo que podría explicar que con el tratamiento se presentara una mejoría en esta variable. En contraste, nuestros sujetos en la situación control

presentaron una eficiencia de sueño superior (de alrededor del 97%), de tal forma que en nuestro caso pudo existir un efecto de techo, lo que explicaría la falta de efectos importantes en esta variable.

En segundo lugar, las dosis que él administró son mayores a las nuestras. El observó un mayor deterioro conforme aumentó la dosis. Nosotros, en un trabajo previo, administrando 0.25 mg de alprazolam 2 veces al día durante 7 días, a 6 sujetos voluntarios, observamos que el sueño no sufrió cambios importantes en relación al placebo administrado en la misma forma (Jurado et al., 1989a). Así, tanto sus datos como los nuestros hacen pensar que dosis mayores a 1 mg de alprazolam deberían no aplicarse como hipnóticos.

Por otra parte, es evidente que su tratamiento es más agudo que el nuestro. En este sentido, utilizando otras BDZ como el fluoracepam (Kales et al., 1987) se ha visto que el efecto es máximo entre la segunda y tercera noches en relación con las subsiguientes. En forma consistente, Kales (1982, en Kales et al., 1987), al contrastar diferentes BDZs observó diferencias significativas en los tres primeros días de administración de 8 de 14 sustancias. Indica asimismo que las BDZs de vida media relativamente corta pueden perder rápidamente su efectividad como hipnóticos, mientras que aquellas con vida media larga como el fluoracepam inducen un desarrollo de tolerancia mucho más lento. Este podría ser el caso de los efectos que observamos en nuestro estudio con alprazolam, debido a su vida media relativamente corta, y podría explicar también las diferencias entre los resultados de

Kramer (1982) y los nuestros. Aún cuando existen diferencias entre los resultados de estos dos trabajos, no se trata de estudios contradictorios. Por el contrario, ambos apuntan hacia la importancia de dos variables: la duración del tratamiento y las dosis empleadas.

Aún cuando al alprazolam se le clasifica en algunos casos como una BDZ de vida media corta (12 horas) (Söderpalm, 1987) y en otros como de vida media intermedia (Fawcett y Kravitz, 1982), nuestros resultados parecen apoyar la hipótesis propuesta por Kales y su grupo (1987), ya que, mientras no fue eliminada totalmente la droga, permaneciendo elevados los niveles durante los periodos post-tratamiento, en los tres grupos tratados con alprazolam, prácticamente en ninguna de las variables del sueño se observó cambio alguno atribuible a un efecto de rebote. Es más, durante el post-tratamiento, tampoco se observaron diferencias en la prueba de atención que pudiera atribuirse a un incremento de la ansiedad, es más pareció ocurrir lo contrario. Es decir, en los tres grupos tratados con alprazolam, con el tratamiento al parecer se produjo un efecto ansiolítico, ya que la estimación del tiempo se presentó más cercana al intervalo de 10 segundos que en la situación control. Este mismo fenómeno se observó durante la fase post-tratamiento, principalmente en los grupos D2 y D3; los promedios de la estimación del tiempo se presentaron más próximos al intervalo señalado de 10 segundos y al mismo tiempo se presentaron con una menor dispersión. Este último hecho puede ser explicado por la eliminación aparentemente lenta del alprazolam como se observó a lo largo de la cuantificación urinaria de

sus niveles.

Una explicación común a los resultados de Kramer (1982), Seidel *et al.* (1985), Subhan *et al.* (1986) y a los nuestros, consiste en hablar de una tolerancia metabólica, que se refiere a un decremento de los efectos farmacológicos, en este caso hipnóticos, debido al incremento en la eliminación de la sustancia. Sin embargo, aún cuando la biotransformación por oxidación de esta sustancia produce numerosos metabolitos, incluyendo dos metabolitos primarios: el 4-OH y alfa-OH alprazolam (Eberts *et al.*, 1980), éstos son rápidamente conjugados y eliminados en la orina, además de que no se acumulan aún después de administraciones repetidas (Smith y Kroboth, 1987). Por lo tanto, su participación se considera poco probable para la generación de una tolerancia metabólica al alprazolam (Smith y Kroboth, 1988).

La acumulación de una BDZ y la consecuente potenciación para producir efectos de acarreo, que se traduce en un efecto ansiolítico o en sedación diurna, se atribuye principalmente a dos factores: la vida media que el compuesto químico posea y su eliminación total, incluyendo a los metabolito farmacológicamente activos en el caso de poseerlos (Breimer y Jochemsen, 1981; Greenblath *et al.*, 1982; Kales y Kales, 1984; Kales *et al.*, 1976). En este caso, nuestros resultados no pueden ser atribuidos a un efecto de acarreo, ya que como señalamos anteriormente, en primer lugar, el alprazolam no produce metabolitos farmacológicamente activos (Eberts *et al.*, 1980); y segundo, éstos no se acumulan aún después de administraciones repetidas (Smith y Kroboth,

1987). Por tanto, esta posibilidad debe descartarse y buscar una explicación alternativa a nuestros resultados.

Smith y Kroboth (1988) proponen la existencia de una tolerancia funcional, que describe a aquella tolerancia de la cual no pueden dar cuenta los cambios farmacocinéticos, pero sí farmacodinámicos. Este fenómeno se puede generar por diferentes causas, por ejemplo, un decremento en el número de receptores disponibles, un cambio de unión de droga a su receptor, un decremento en la respuesta generada por el receptor, es decir, una disminución de su sensibilidad, o por una alteración en los sistemas que alteran el efecto de las drogas, como son la tasas de asociación y disociación con el receptor (Smith y Kroboth, 1987).

Como un ejemplo de tolerancia funcional, Smith et al. (1984) en un estudio con voluntarios sanos, observan que la administración simple de 1 mg de alprazolam, ya sea por vía intravenosa o por vía oral, provoca un marcado deterioro en una tarea de sustitución de dígitos, la cual se restablece después de seis u ocho horas su administración. Sin embargo, esta recuperación se presenta más rápidamente que la caída de las concentraciones plasmáticas del alprazolam. Es decir, los sujetos recuperan los valores basales de alerta, aún cuando existe el 60% del pico máximo de concentración después de la administración del fármaco.

En este sentido, aún cuando existen diferencias en cuanto a la duración de los tratamientos, nuestros resultados pueden explicarse con base en la generación de una tolerancia funcional, ya que estando el alprazolam presente en los grupos D1 y D2, como

fue demostrado en el análisis de los niveles urinarios, no se apreciaron cambios ni en el sueño ni en la atención diurna. En cuanto al grupo D3, hay que recordar que la dosis de 0.5 mg fue recibida dos veces al día, y en este caso, sólo, el sueño se vio afectado en la noche del tratamiento.

Para evaluar esta posibilidad, habría que plantear un experimento en el cual, haciéndose observaciones de sueño y de atención, se administraren infusiones continuas de alprazolam, comparándolas con alguna otra BDZ de vida media menor a la de este fármaco.

#### Aportaciones

Este estudio señala la necesidad de relacionar los perfiles farmacocinéticos de sustancias psicotrópicas con su evaluación psicofisiológica: como mostramos en los resultados, aún cuando se observaron aumentados en forma importante los valores de alprazolam en la orina, éstos no se correlacionaron con ninguna de las variables analizadas ni del sueño ni de la atención, como podría esperarse al evaluar sustancias psicotópicas del tipo de las BDZs.

Es de particular interés que con ninguna de las tres dosis de alprazolam, se haya observado el fenómeno de rebote, como frecuentemente se observa al suspender abruptamente la administración de diversas BDZs (de la Fuente, 1983; Kales *et al.*, 1979 y 1986). Aún con la dosis de 0.5 mg, la cual modificó significativamente algunas variables del sueño en la noche de tratamiento, dicho efecto no se presentó.

Otro aspecto interesante, es la ausencia de efectos residuales significativos sobre la atención diurna. En este sentido frecuentemente se aprecian efectos residuales en la ejecución de tareas diurnas de destreza, después de la ingestión de diversas BDZs (Hindmarch, 1980; Lucki et al., 1986; Petursson et al., 1983; Subhan et al., 1986; Vogel, 1979). Esta carencia de efectos de deterioro sobre la atención, sugiere que el alprazolam posee propiedades particularmente benéficas y específicas como hipnótico, restringiéndose dicho efecto a la duración del nictámero; sin embargo, creemos que las posibles propiedades terapéuticas de esta BDZ debieran evaluarse en una población de pacientes insomnes.

Con respecto a la dispersión de los valores en algunas de las variables observadas. Creemos Esta dispersión podría explicarse de dos maneras complementarias: que algunos de los sujetos fueron más sensibles a la acción del alprazolam, o contrariamente, que los otros fueron refractarios al efecto del mismo. Aún cuando no tuvimos forma de probar lo anterior, recordemos que se apreciaron marcadas diferencias entre los controles de los cuatro grupos experimentales, lo cual, aunque indirectamente, apoya que hubieron marcadas diferencias individuales y probablemente no sólo en el TR ó en el sueño, sino probablemente también en la sensibilidad al fármaco. En este sentido, sugerimos que dichas diferencias se estudien y se tomen en cuenta al realizar estudios semejantes al presente.

El perfil farmacocinético que las sustancias de este tipo

exhiben (tasa de absorción, distribución, biotransformación, y eliminación) ha sido uno de los criterios fundamentales para la determinación de los posibles efectos tanto terapéuticos como colaterales y residuales, mientras que la vida media junto con la biotransformación han determinado sus niveles de acumulación, principalmente durante su empleo crónico (Greenblatt et al., 1982; Hindmarch, 1984; Rickels, 1986).

Es evidente que al conjuntar la evaluación del sueño y la de la atención con el análisis de los niveles urinarios de alprazolam, los resultados son mas completos y confiables. En este sentido, de acuerdo al esquema farmacológico de las BDZs, esperabamos un cambio en los perfiles de sueño, en el sentido de un aumento de la fase 2, una reducción de las fase 3 y 4, etc. (Fernández-Guardiola et al., 1981 y 1984; Gaillard, 1984; Nicholson et al., 1980; Nicholson y Stone, 1983; Posadas y Rojas, 1984; Spinweber y Johnson, 1982), y al mismo tiempo, un deterioro en los perfiles de atención (Fernández-Guardiola et al., 1978 y 1984; Hindmarch et al., 1980; Lucki et al., 1986; Michiels, 1973; Petursson et al., 1986; Subhan et al., 1986), seguidos de un efecto de rebote al suspender abruptamente la ingestión del fármaco (de la Fuente, 1983; Kales et al., 1979 y 1986).

Creemos que nuestro estudio, al no corroborar directamente este perfil, hace evidente la necesidad de la aplicación de mediciones múltiples a base de evaluaciones conductuales y bioquímicas más detalladas, particularizando a cada fármaco bajo estudio.

Por último, los resultados del presente estudio apoyan la

hipótesis de la tolerancia funcional propuesta por Smith y Kroboth (1988). En este sentido, tal vez un estudio con antagonistas específicos del alprazolam, podrían esclarecer la forma en la que se genera dicho fenómeno.

#### Diseño experimental

En cuanto a la metodología, como Campbell y Stanley (1979) señalan, una parte muy importante de la confiabilidad y de la validez de una investigación se logra mediante la aplicación de diseños experimentales apropiados. Este aspecto se ve enriquecido si además de mantener un cuidadoso control experimental, se planean los experimentos tomando en consideración posibles eventualidades.

En este sentido, el diseño experimental utilizado en el presente estudio, demostró tener varias bondades: en primer término, ante la necesidad de descartar a dos sujetos y substituirlos por otros, el desarrollo del experimento no se vió afectado, ya que el período de observación para cada uno fue relativamente corto. Asimismo, debido a la brevedad de la duración de la situación experimental, fue relativamente fácil lograr que los sujetos adoptaran y mantuvieran todas las "restricciones" que imponía el experimento, de manera tal que tanto los estudios de sueño, como también los de la atención y las recolecciones de las muestras de orina de 24 horas, se llevaron a cabo sin ningún contratiempo, quedando reducida la amenaza de mortalidad experimental.

En relación al aspecto metodológico, otro punto que habría que subrayar es el referente a las intrucciones dadas a los sujetos.

Creemos que al proporcionarles dichas indicaciones, se generó un cierto temor a ser descubiertos si incurrian en alguna falta, dando por resultado un control óptimo en la exactitud en los horarios de la autoadministración de las sustancias, la buena recolección de la orina, y la estricta evitación de bebidas alcohólicas, durante los 8 días que permanecieron en observación.

Por otra parte, cuando el alprazolam es administrado oralmente, éste se absorbe rápida y completamente, alcanzando un pico máximo en sangre entre las 0.7-1 a 2-2.1 horas (Cohn, 1981; Fawcett y Kravitz, 1982). En un estudio previo (Fernández-Guardiola et al., 1984) observamos que de entre cuatro BDZs probadas (ketazolam, loracepam, diacepam y alprazolam) en once sujetos, el alprazolam fue la sustancia que más deterioró el tiempo de reacción una hora después de la administración de los fármacos. Lo anterior nos permite asegurar que los resultados polisomnográficos obtenidos en el presente trabajo reflejan el efecto farmacológico del alprazolam, ya que todos los sujetos hicieron la toma de su sustancia exactamente una hora antes de dar inicio cualquier estudio de sueño. Además, debido a que el alprazolam posee una vida media de eliminación de entre 12 a 15 horas (Söderpalm, 1987; Fawcett y Kravitz, 1982), justamente los posibles efectos farmacológicos quedan localizados a lo largo del nictámero y de una parte considerable de la vigilia temprana. Esto además se ve apoyado en nuestro estudio en tanto que al hacerse análisis simultáneos de los niveles urinarios del alprazolam en diferentes momentos del tratamiento y del post-tratamiento, podemos asegurar que los datos correspondientes al sueño y a la atención se toma-

ron en presencia de la BDZ en el organismo, aumentando así la confiabilidad de los resultados.

Los estudios de laboratorio proveen un riguroso, preciso y comprehensivo perfil de la actividad de drogas debido a que el control de variables experimentales y su medición es más objetiva y continúa a lo largo de toda la noche (Kales et al., 1979). Lo anterior se ve reforzado, si agregamos el hecho de que cada equipo de experimentadores trabajó siempre con el mismo sujeto. Esta forma de trabajo, creemos que permitió controlar una variable extraña que podría afectar el comportamiento de los sujetos. Sin embargo, es necesario explorar en nuevos experimentos las posibles diferencias derivadas del control sistemático de esta parte de la situación experimental.

#### Limitaciones

Ahora bien, debido a que se evitaron las comparaciones estadísticas inter-grupos, por las claras diferencias en los controles de los 4 grupos experimentales en cuanto al tiempo de reacción y en algunos de los parámetros del sueño, no se pudieron describir con exactitud los efectos diferenciales entre las distintas dosis de alprazolam. La exacta magnitud de los efectos de las tres dosis, sólo se podrá conocer al aplicar diseños experimentales en los que se contemplen distintos tratamientos contra-balanceados en una misma población de sujetos.

En un trabajo previo (Jurado et al., 1989b) observamos que, debido a las marcadas diferencias individuales en la ejecución de tareas usando la misma prueba de atención que se presentó en este

estudio. resulta muy recomendable un diseño para muestras repetidas que considere comparaciones intrasujeto.

Por otro lado, aún cuando señala que el aprazolam en dosis de 0.025, y tal vez de 0.125 y 0.5 mg. produce buenos efectos hipnóticos, debemos recordar que el estudio fue hecho en una población sana y observada bajo una situación experimental muy controlada. En el trabajo de Kales *et al.* (1979) se señala que el análisis del sueño de sujetos normales frecuentemente usado para probar la eficacia hipnótica de diversas sustancias, es inadecuado, debido a su relativamente corta latencia de sueño y al poco tiempo total de vigilia durante la noche que este tipo de sujetos presenta. Creemos que esta crítica es sólida en cuanto al análisis de las propiedades terapéuticas de una sustancia, sin embargo el trabajo con sujetos sanos no invalida el conocimiento farmacológico que de él se deriva. En este sentido, es necesario explorar las propiedades terapéuticas de estas dosis en poblaciones de pacientes que padezcan insomnio. La misma limitación en cuanto a generalización es aplicable a población geriátrica.

Otro aspecto que es necesario señalar es el reducido número de sujetos voluntarios de cada uno de los grupos. Aún cuando se aplicó una prueba estadística apropiada para tal diseño experimental, consideramos que de haberse estudiado una población mínima de ocho sujetos en cada grupo, los resultados serían más generalizables debido al incremento de confiabilidad.

## REFERENCIAS

- Aden, G.C. y Thein, S.G. Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. J. Clin. Psychiatry. 41:245-248, 1980.
- Assaf, R.A., Dundee, J.W. y Gamble, J.A.S. The influence of the route of administration on the clinical action of diazepam. Anaesthesia. 20:152-158, 1975.
- Ashton, H. Benzodiazepines withdrawal: an unfinished story. Br. Med. J., 288:1135-1140, 1984.
- Back, D.J. Interactions of benzodiazepines with other drugs. En: O.J. Rafaelsen, J. Ward (eds). Benzodiazepines: An Update. Where Do We Go From Here? (Symposium). Roche Basle, Switzerland, 41-48, 1986.
- Benzer, D. y Cushman, P. Alcoholism. Clin. Exp. Res., 4:243-247, 1980.
- Bernheim, J. y Michiels, W. Effets psychophysiques du diazepam (valium) et d' une faible dose d'alcool chez l' homme. Schweiz. Med. Wochenschr., 103:863-870, 1973.
- Bloom, F.E. Neural mechanisms of benzodiazepines actions. Am. J. Psychiatry. 134:669-672, 1977.
- Breimer, D.D. Benzodiazepines: Pharmacokinetics and clinical implications. En: O.J. Rafaelsen, J. Ward (eds). Benzodiazepines: An Update. Where Do We Go From Here? (Symposium). Roche Basle, Switzerland, 33-38, 1986.
- , y Jochemsen, R. Pharmacokinetics of hypnotic drugs. En: Wheatley, D. (ed): Psychopharmacology of Sleep. New York. Raven Press, 1981, pp. 135-152.
- Bueno, J.A., Sabañés, F., Salvador, L. y Gastón, J. Psicofarmacología Clínica. Salvat, Barcelona, España, 1985, pp. 243-279.
- Busto, U., Seller, E.M., Naranjo, C.A., Capell, H., Sanchez-Craig, M. y Sykora, K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N. Engl. J. Med., 315: 854-859, 1986.
- Campbell, D. y Stanley, J. Diseños Experimentales y Cuasiexperimentales en la Investigación Social. Amorroutu Editores, Buenos Aires, 1979.
- Carr, D.R. y Sheehan, D.V. Panic anxiety: A new biological model. J. Clin. Psych., 45:323-330, 1984.

- Church, M.W. y Johnson, L.C. Mood and performance of poor sleepers during repeated use with flurazepam. Psychopharmacology. 61:309-316, 1979.
- Clift, A.D. Factors leading to dependence of hypnotic drugs. Br. med. J.. 3:614-617, 1972.
- Cohn, J.B. Multicenter double-blind efficacy and safety study comparing alprazolam, diazepam and placebo in clinically anxious patients. J. Clin. Psych.. 42:347-351, 1981.
- Costa, E. y Guidotti, A. Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.. 19:531-545, 1979.
- Covi, L., Lipman, R.S. y Pattison, J.A. Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal. Acta Psychiatr. Scand.. 49:51-64, 1973.
- Draper, R.J. y Daly, I. Alprazolam and amitriptyline: A double blind comparison of anxiolytic and antidepressant activity. Irish Med. J.. 76:453-456, 1983.
- Eberts, F.S., Philopoulos, Y., Reineke, L.M. y Vlick, R.W. Disposition of <sup>14</sup>C-alprazolam. A new anxiolytic-antidepressant in man (resumen). Pharmacologist, 22:279, 1980.
- Fabré, L.F. y McLendon, D.M. A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious out-patients. Curr. Therap. Res.. 25:519-526, 1979.
- , —. A double-blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with imipramine and placebo in primary depression. Curr. Ther. Res., 27:474-482, 1980.
- Fawcett, J. y Kravitz, H.M. Alprazolam: Pharmacokinetics, clinical efficacy and mechanism of action. Pharmacotherapy, 2:243-254, 1982.
- Fernández-Guardiola, A., Lerdo de Tejada, A., Contreras, C., Salgado, A. y Ayala, F. Polygraphic study in man to differentiate sleep-inducing action of hypnotics. Psychopharmacologia (Berl.). 26:285-295, 1972.
- , Jurado, J.L. y Aguilar-Jiménez, E. Evaluation of the attention and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man: Effects of psychotropic drugs. Curr. Therap. Res., 35:1000-1009, 1984.
- , —, Salin, R.J. y Aguilar-Jiménez, E. Valoración de los estados de atención y somnolencia mediante una prueba psicofisiológica de tiempo de reacción y estimación del

- tiempo en el ser humano: efectos de farmacos psicotrópicos. Compendium, 3:55-63, 1983.
- , -- y Solís, H. Efecto del triazolam durante una prueba poligráfica y conductual de vigilancia. Rev. Med. (Méx.). 57:76-85, 1978.
- , -- y --. The effect of triazolam on insomniac patients using a laboratory sleep evaluation. Curr. Therap. Res., 29:950-958, 1981.
- Fialip, J., Aumaitre, O., Eschalier, A., Madareix, B., Gordain, G. y Lavarenne, J. Benzodiazepine withdrawal seizures: Analysis of 40 case reports. Clin. Neuropharmacol., 10:538-544, 1987.
- de la Fuente, J.R. Psicofarmacos en medicina interna. II Tranquilizantes. Rev. Invest. Clín. (Méx.). 35:315-325, 1983.
- , Rosenbaum, A.H. y Martin, H.R. Lorazepam related withdrawal seizures. Mayo Clin. Proc., 55:190, 1980.
- Gaillard, J.M. Sommeil et psychotropes. J. Pharmacol., 15:389-399, 1984.
- Garattini, S., Mussoni, E., Maruci, F. y Guatani, A. Metabolic studies on benzodiazepines in various animal species. En: S. Garattini, E. Mussoni, L.O. Randall (eds). The Benzodiazepines. Raven Press, Nueva York, 1973.
- Greenblatt, D.J., Shader, R.I., Abernethy, D.R., et al. Benzodiazepines and the challenge of pharmacokinetic taxonomy. En: Eskin, E., Skonick, P., Tallman, J.F., Jr., et al. (eds) Pharmacology of Benzodiazepines. London. The Macmillan Press, Ltd., Scientific and Medical Division. pp. 257-269, 1982.
- , Woo, E., Allen, M.D., et al. Rapid recovery from massive diazepam overdose. J. Am. Med. Assoc., 240:1872-1874, 1978.
- Goodman, L. y Gilman, A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5a. Ed. Interamericana, México, 1978.
- Haefely, W.E. Benzodiazepine interactions with GABA receptors. Neurosci. Lett., 47:201-206, 1984.
- , Pieri, L., Polc, P. y Schaffer, R. General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepines derivatives. En: F. Hoffmeister, G. Stille (eds). Handbook of experimental pharmacology. Vol. 55/II. Springer-Verlag, Berlín, 13-262, 1981.
- Hindmarch, I. Benzodiazepines and sleep. En: Burrows, Norman, Davies (eds). Antianxiety agents. Elsevier Science Publisher

B.V., 217-229, 1984.

- y Clyde, C.A. A preliminary investigation of the effects of 1,4-benzodiazepine derivative (HR-158) on subjective aspects of sleep and objective measures of early morning performance. Drug, Exp. Clin. Res. 2:61-70, 1980.
- , Parrott, A.C., Hickey, B.J. y Clyde, C.A. An investigation in to the effects of repeated doses of temazepam on aspects of sleep, early morning behaviour and psychomotor performance in normal subjects. Drugs Exptl. Clin. Res. 6:399-406, 1980.
- Jacqmin, P. y Lesne, M. Les benzodiazepines: aspects pharmacodinamiques. J. Pharm. Belg. 40:35-54, 1985.
- Johnson, L.C. y Chernik, D.A. Sedative-hypnotics and human performance. Psychopharmacology, 76:101-113, 1982.
- Jurado, J.L., Fernández-Mas, R. y Fernández-Guardiola, A. Effects of one week administration of two benzodiazepines on the sleep and early daytime performance of normal subjects. Psychopharmacology. (EN PRENSA) 1989a.
- , Luna-Villegas, G. y Buela-Casal, G. Normal human subjects with slow reaction time and larger time estimation after waking have diminished delta sleep. Electroenceph. clin. Neurophysiol. (EN PRENSA) 1989b.
- Kales, A., Bixler, E.O., Scharf, M.B. y Kales, J.D. Sleep laboratory studies of flurazepam: a model for evaluating hypnotic drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 19:576-583, 1976.
- , Soldatos, C.R., Jacoby, J.A. y Kales, J.D. Lorazepam: Effects on sleep and withdrawal phenomena. Pharmacology, 32:121-130, 1986.
- , y Kales, J.D. Sleep laboratory studies of hypnotic drugs: Efficacy and withdrawal effects. J. Clin. Psychopharmacol. 3:140-150, 1983.
- y ---. Evaluation and Treatment of insomnia. New York. Oxford University Press, 1984.
- , Scharf, M.B. y Kales, J.D. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. Science, 201:1039-1041, 1978.
- , ---, y Soldatos, C.R. Rebound insomnia: a potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. J. Am. Med. Assoc. 241: 1692-1695, 1979.
- , Soldatos, C.R., Bixler, E.O. y Kales, J.D. Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. Science, 220: 95-97, 1983b.

- . --. -- y --. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. Pharmacology, 26:138-149, 1983c.
- . -- y Vela-Bueno, A. A clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination half-lives. En: The Benzodiazepines Current Standards for Medical Practice. Smith, D.E. y Wesson, D.R. (eds.). MTP Press LTD, Boston, 1987. pp. 121-147.
- Kales, J.D., Kales, A., Bixler, E.O. y Kales, J.D. Biopsychobehavioral correlates of insomnia. V: clinical characteristics and behavioral correlates. Am. J. Psychiatry, 141:1371-1376, 1984.
- Kelly, D. Use of minor tranquilizers in non-psychiatric settings. En: O.J. Rafaelsen, J. Ward (eds). Benzodiazepines: An Update. Where Do We Go From Here? (Symposium). Roche Basle, Switzerland. 61-66, 1986.
- Klein, D.F. Medication in the treatment of panic attacks and phobic states. Psychopharmacol. Eull., 77:229-233, 1982.
- Kleinknecht, R.A. y Donaldson, D. A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. J. Nerv. Ment. Dis., 161:339-411, 1975.
- Kramer, M. Dose-response effects of alprazolam on sleep architecture in normal subjects. Curr. Therap. Res., 31:960-968, 1982.
- Krueger, H. y Müller-Limmroth, W. Residual effects of flurazepam and brotizolam on psychomotor performance. B. J. clin. Pharmac., 16:347S-351S, 1983.
- Lader, M. Introduction to Psychopharmacology. The Upjohn Company. Kalamazoo, Michigan, 1980.
- . Clinical pharmacology of benzodiazepines. Ann. Rev. Med., 38: 19-28, 1987.
- Lucki, I., Rickels, K. y Geller, A.M. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. Psychopharmacology, 88:426-433, 1986.
- Maletzky, B. Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo. J. Int. Med. Res., 8:139-143, 1980.
- Mandelli, M., Tognoni, G. y Garattini, S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. Clin. Pharmacokinet., 3:72-91, 1978.
- McCarley, R.W. Advances in benzodiazepines research: Receptors, kinetics, and clinical hypnotic use. Sleep, 5:S1-S2, 1982.
- McElroy, J., Feldman, R.S. y Meyer, J.S. A comparison between

- chlordiazepoxide and CL 210. 872, a synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors, on serotonin and catecholamine turnover in brain. Psychopharmacology, 88:105-108, 1986.
- Mendelson, W.B. GABA-benzodiazepine receptor-chloride ionophore complex: Implications for the pharmacology of sleep. En: A. Wauquier, J.M. Monti, J.M. Gaillard, M. Radulovacki (eds). Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators. Raven Press, New York. 229-235, 1985.
- Morgan, K. y Oswald, I. Anxiety caused by a short-life hypnotic. Br. Med. J., 284:942. 1982.
- Nicholson, A.N. y Stone, B.M. Imidazobenzodiazepines: Sleep and performance studies in humans. J. Clin. Psychopharmacol., 3:72-75, 1983.
- y Pascoe, P.A. Studies on sleep and performance with a triazolo-1,4-thienodiazepine (brotizolam). Br. J. Clin. Pharmacol., 10:75-81, 1980.
- Oswald, I., Adam, K., Borrow, S., et al. The effects of two hypnotics on sleep. Subjective feelings and skilled performance. En: Passouant, P., Oswald, I. (eds): Pharmacology of the States of Alertness. New Yprk, Pergamon Press, pp. 51-63, 1979.
- Pérez-Rincón, G., Alvarez-Rueda, J.M. y Trujillo, J.A. Estudio comparativo doble ciego entre alprazolam y diazepam en el tratamiento de la ansiedad. Invest. Méd. Internacional, 9:358-363, 1981.
- Pétursson, H. Side effects of the benzodiazepines. En: O.J. Rafaelsen, J. Ward (eds). Benzodiazepines: An Update. Where Do We Go From Here? (Symposium). Roche Basle, Switzerland, 69-74, 1986.
- Gudjonsson, G.H. y Lader, M.H. Psychometric performance during withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. Psychopharmacology, 81:345-349, 1983.
- Posadas, A.A. y Rojas, J.R. Avances recientes en el estudio de las benzodiazepinas y su efecto sobre el sueño y el apetito. En: C. Contreras, C. Cortina de Nava, L.A. Barragán (eds). Avances en el mecanismo de acción de fármacos. Masson, México, 1984.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. eds. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute. University of California at Los Angeles.
- Rickels, K. Chronic use of benzodiazepines, dependence and long-term impairment. En: O.J. Rafaelsen, J. Ward (eds).

- Benzodiazepines: An Update. Where Do We Go From Here? (Symposium). Roche Basle, Switzerland, 75-80, 1986.
- Rickels, K., Feinher, J.P. y Smith, W.T. Alprazolam, amitriptyline, doxepin, and placebo in the treatment of depression. Arch. Gen. Psychiatry, 42:134-141, 1985.
- Seidel, W.F., Cohen, S.A., Wilson, C.L. y Dement, W.C. Effects of alprazolam and diazepam on the daytime sleepiness of non-anxious subjects. Psychopharmacology, 87:194-197, 1985.
- Smith, R.B. y Kroboth, P.D. Influence of dosing regimen on alprazolam and metabolite plasma concentrations and tolerance to sedative and psychomotor performance effects. Psychopharmacology, 93:105-112, 1987.
- y --. Alprazolam: Development of a pharmacodynamic tolerance model. En: Kroboth, P.D., Smith, R.B., Juhl, R.P. (eds). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics; Vol. 2, Current Problems, Potential Solutions. USA, Harvey Whitney Books, 1988, pp. 75-89. Soderpalm, 1988.
- , --, Vanderlugt, J.T., Phillips, J.P. y Juhl, R.P. Pharmacokinetics of alprazolam after oral and iv administration. Psychopharmacology, 84-452-456, 1984.
- Snyder, S.H., Enna, S.J. y Young, A.B. Brain mechanisms associated with therapeutic actions of benzodiazepines: Focus on neurotransmitters. Am. J. Psychiatry, 134:662-665, 1977.
- Söderpalm, B. Pharmacology of the benzodiazepines: with special emphasis on alprazolam. Acta psychiatr. scand., 76(suppl.335): 39-46, 1987.
- Spinweber, C.L. y Johnson, L.C. Effects of triazolam (0.5 mg) on sleep, performance, memory, and arousal threshold. Psychopharmacology, 76:5-12, 1982.
- Stein, L., Velluzzi, J.D. y Wise, D. Benzodiazepines: Behavioral and neurochemical mechanisms. Am. J. Psychiatry, 134:665-669, 1977.
- Subhan, Z., Harrison, C. y Hindmarch, I. Alprazolam and lorazepam single and multiple-dose effects on psychomotor skills and sleep. Eur. J. Clin. Pharmacol., 29:709-712, 1986.
- SYSTAT, Programa de rutinas estadísticas. Systat, Inc., Evanston, Il. 1984.
- Vasey, M.W. y Thayer, J.F. The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: a multivariate solution. Psychophysiology, 24:479-486, 1987.
- Vogel, J.R. Objective measurement of human performance changes

produced by antianxiety drugs. En: S. Fielding, H. Lal  
(eds). Anxiolytics. Futura Pub. Co., New York, 1979, pp.  
343-374.

# ANEXO



INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA  
ANTIGUO CAMINO A XICOMILCO EN AV. DE LA UNAM TEL. 600 26 11 CABLE 644648

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Declaro estar plenamente informado de la naturaleza y tipo de experimento en el que YO acepto participar. Asimismo, estoy al tanto de los efectos indeseables que las sustancias en estudio pueden ocasionarme.

Acepto además, seguir las normas conductuales y alimenticias que me sean impuestas por todo el tiempo que dure el experimento.

Nombre: [Redacted]

Firma: [Redacted]

Fecha: [Redacted]

Declaro haber informado plenamente al sujeto la naturaleza y tipo de experimento en que él aceptó participar.

sujevo1

Firma del investigador responsable: [Redacted]

Clave del proyecto: [Redacted]

Testigo: Nombre [Redacted]

Firma: [Redacted]