

15
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**EFFECTO DE DIFERENTES AGONISTAS DEL
COMPLEJO GABA_A/BZ/CL⁻ EN EL SUEÑO
DE LA MUJER NORMAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

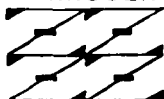
GRACIELA JIMENEZ RUBIO

**DIRECTOR DE TESIS. DR. AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA
CODIRECTOR. LIC. GUSTAVO LUNA VILLEGAS.**

MEXICO, D. F.

1997

**U N A M
F E S
Z A R A G O Z A**



**LO HUMANO E JE
DE NUESTRA REFLEXION**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi mamá y hermana Susi.

**Porque este proyecto y muchos más que realice
en el futuro los hare por ellas.**

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá.

Por enseñarme a tener fortaleza
y persistencia para lograr las
metas importantes de mi vida.

A mi bebé.

Porque desde que él esta conmigo
han florecido ilusiones, emociones
y pensamientos que transforman mi
entorno como un lugar lleno de
posibilidades y alegrías.

A mis hermanas y hermano.

Liliana, Georgina, Martha, Rosa,
Susana, Alicia, Lourdes, Ofelia,
Alejandra, Judith, Gloria y Eduardo.
Porque detrás de cada éxito escolar
está el esfuerzo y apoyo incondicional
de cada uno de ellos.

A mis suegros.

Porque siempre me han extendido su
mano siempre que lo he necesitado.

A Toño.

Porque me ha ayudado a crecer
alimentándose siempre de cariño,
sinceridad, apoyo y optimismo.

A mis sobrinos.

Jorge, Atreyú, Gaby, Juanito,
Marthita, Paulina, Migue, Alan,
Jonathan, Julián, Jaqueline,
Vero, Martha, Felipe, Claudia,
Alejandra, Roberto, Erik,
Benjamin, Luis, Toño, César,
Norman, Eder, Ana y Eduardo.
Porque me transmiten su energía
y vitalidad para emprender nue-
vas e importantes acciones.

Al Dr. Augusto Fernández Guardiola. Por darme la oportunidad de realizar este proyecto y por representar un eslabón en mi conocimiento de la ciencia.

A Gustavo Luna Villegas. Porque mi formación como investigadora en las neurociencias se la debió a él, gracias por brindarme siempre tus conocimientos y amistad.

A Víctor, Alejandro, Adrián, José, Angélica, Gaby, Karina, Raquel e Isabel. Por su apoyo en los registros de sueño y en dudas computacionales, pero principalmente por su compañerismo y entusiasmo para la realización y culminación de la tesis.

A Isidoro y Fernando. Por su ayuda en las cuestiones técnicas y prácticas del proyecto.

A Vicky, Male y Juanita. Por su eficiencia administrativa y laboral en apoyo a este trabajo.

A mis compañeras de la universidad: Maura, Diana, Paz, Adriana, Sonia y Lorena. Porque en los días de escuela escucharon y valoraron mis ilusiones y metas futuras de la cual esta es una de ellas.

A las voluntarias del experimento y a cada una de las personas involucradas en este proyecto, mi más amplio agradecimiento.

Este proyecto fue financiado parcialmente por el Programa de Becas para Tesis de Licenciatura en Proyectos de Investigación, Fundación UNAM; y por el Instituto Mexicano de Psiquiatría.

INDICE

| | |
|---|------------|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCION | 2 |
| CAPITULO 1. SUEÑO. | |
| 1.1 Electroencefalograma | 8 |
| 1.2 Neurofisiología | 19 |
| 1.3 Bioquímica | 37 |
| 1.4 Neuroendocrinología y Sueño | 56 |
| 1.5 Estrógeno, Progesterona y Sueño | 77 |
| CAPITULO 2. GABA. | |
| 2.1 GABA (Acido gamma-amino-butírico) | 88 |
| 2.1.1 Receptor GABA _A /Benzodiazepinas/Cloro | 97 |
| 2.2 GABA y Sueño | 102 |
| 2.3 Diazepam | 113 |
| 2.4 Diazepam y Sueño | 117 |
| 2.5 Zolpidem | 120 |
| 2.6 Zolpidem y Sueño | 125 |
| 2.7 Zopiclon | 133 |
| 2.8 Zopiclon y Sueño | 141 |
| 2.9 GABOB (Acido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico) | 145 |
| CAPITULO 3. TRABAJO EXPERIMENTAL. | |
| 3.1 Trabajo Experimental | 150 |
| 3.2 Método | 158 |
| 3.3 Resultados | 167 |
| CAPITULO 4. DISCUSION. | |
| 4.1 Discusión | 202 |
| 4.2 Conclusiones | 218 |
| BIBLIOGRAFIA | 221 |

RESUMEN

Existen pocas evidencias respecto a la participación del GABA en la regulación del sueño. El objetivo del trabajo fue esclarecer el efecto de GABA sobre esta función. Suponemos que la modulación exógena de una u otra de las subunidades del receptor GABA_A/Benzodiazepinas/Cloro (GABA_A/BZ/Cl) produce efectos diferenciales sobre la organización del sueño. Se utilizó una muestra de 10 voluntarias sanas con edades entre 18 y 27 años con ciclo menstrual regular. El protocolo experimental consistió en 6 registros polisomnográficos de toda la noche por sujeto: Habitación-Línea Base-Tratamiento-Lavado-Tratamiento-Lavado. Con el fin de controlar las posibles influencias hormonales sobre el sueño se estudiaron a las voluntarias del día 6 al 11 de su ciclo menstrual. Se administraron dosis mínimas en una sola toma de: a) un agonista del receptor GABA_A (Acido γ -amino-B-hidroxi-butírico <GABOB>, 500 mg); b) un agonista benzodiazepínico del receptor de BZ (Diacepam, 10 mg); c) dos agonistas no benzodiazepínicos del receptor de BZ (Zolpidem, 10 mg y Zopiclon, 7.5 mg); y d) placebo, bajo un diseño doble ciego y mediante un cuadro Youden extendido. Los registros poligráficos del sueño se analizaron visualmente mediante técnicas convencionales. Los datos (número, duración media y porcentaje) de la vigilia y de las diferentes fases del sueño se sometieron al ANOVA de bloques aleatorizados completos (1 factor), al ANOVA de medidas repetidas y a pruebas post-hoc (Duncan). Con una significación estadística de $p=0.05$, Diacepam disminuyó la latencia de sueño y alargó la latencia de la fase MOR; Zopiclon prolongó la latencia de la fase MOR, redujo el porcentaje de la fase 1, aumentó la fase 2 y decrementó la fase MOR tanto en tiempo total como en porcentaje; Placebo acortó la latencia de sueño y la latencia de la fase delta; Zolpidem disminuyó tanto el tiempo total como el porcentaje de la fase 1 y GABOB aumentó la fase delta en el tiempo total y en el porcentaje. Nuestros resultados sugieren que la modulación allostérica positiva del receptor GABA_A/BZ/Cl afecta tanto el sueño NoMOR (fase 1 y fase 2) como el sueño MOR dependiendo de la estructura química del ligando administrado mientras que la modulación directa de este receptor modifica sólo el sueño NoMOR (fase delta).

INTRODUCCION

El sueño ha representado en todas las épocas un tema de interés en el mundo científico y no científico. El estudio de las áreas específicas del Sistema Nervioso Central (SNC) que regulan su función se remonta a los años 20 con las observaciones de Von Economo (1929). A partir de entonces, se ha puesto atención sobre las estructuras así como las sustancias químicas que condicionan este estado. En cuanto a estas últimas, la serotonina, la norepinefrina y la acetilcolina han sido los principales neurotransmisores propuestos para la explicación de sus mecanismos neuroquímicos (Jouvet, 1974). En la actualidad existen evidencias, aunque escasas, del papel del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el sueño.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, y está virtualmente en todo el cerebro. Su liberación durante el sueño aumenta en estructuras neurofisiológicas importantes para el control de las fases sin movimientos oculares rápidos (NoMOR) y con movimientos oculares rápidos (MOR). Además, si se facilita la transmisión GABAérgica mediante derivados de GABA, sustancias que inhiban su degradación o agonistas de GABA, se produce sedación. Por otro lado, se ha propuesto una interacción entre los trastornos del sueño y la disminución de los niveles de GABA en pacientes neuropsiquiátricos.

La acción de un neurotransmisor depende de la unión a su receptor, el cual se encuentra en la membrana celular de la neurona. El receptor clásico de GABA es el receptor conocido como GABA_A. Es una proteína compleja constituida por un canal de cloro, un sitio de

reconocimiento para el GABA (conocido como subunidad β) y un sitio de reconocimiento para las benzodiazepinas (BZ), los barbitúricos y los convulsivantes (conocido como subunidad α). Esta proteína se ha denominado complejo receptor GABA_A/BZ/Cl⁻. Cuando una sustancia se une directamente a la subunidad β , se dice que modula directamente al receptor, y cuando se une a la subunidad α se dice que modula alostéricamente o a distancia al receptor. Estudios moleculares recientes (Fritschy y Mohler, 1995) demuestran que este receptor es más complejo de lo que originalmente se pensó, ya que contiene 5 diferentes subunidades (α , β , γ , δ y ϵ) que se organizan en diferentes secuencias. Tal complejidad explica por que las sustancias que no pertenecen a la familia farmacológica de las BZ se unen al mismo receptor, como es el caso de las imidazopiridinas (como el zolpidem), las ciclopirrolonas (como el zopliclon), la beta-carbolinas (convulsivantes) y los denominados neuroesteroides.

La administración experimental o terapéutica de agonistas GABAérgicos es complicada debido a que se requieren dosis muy elevadas para cruzar la barrera hematoencefálica. En nuestro país existe un compuesto (el ácido gamma-amino- δ -hidroxibutírico <GABOB>) el cual sí cruza la barrera hematoencefálica y se considera un agente GABAérgico fisiológico del organismo.

Las BZ constituyen otra alternativa farmacológica para el estudio de la relación GABA-Sueño. Aunque existen muchos estudios que describen la acción de las BZ en los parámetros del sueño y sus efectos residuales, no hay trabajos que precisen la relación de la farmacocinética y la farmacodinámica de esas sustancias con los mecanismos del ciclo sueño-vigilia.

Ya que la estructura química de las BZ no es un requisito para el reconocimiento y enlace de una sustancia al receptor de BZ, sustancias tales como el Zolpidem y el Zopiclon constituyen otra opción para responder la cuestión planteada en este trabajo.

El objetivo del presente trabajo es esclarecer el papel del neurotransmisor GABA en el sueño de las mujeres sanas. De tal manera, se administrará un modulador directo (GABOB), y tres moduladores alostéricos, de los cuales uno será benzodiazepínico (Diacepam) y los otros dos serán no benzodiazepínicos (Zolpidem y Zopiclon). Esto permitirá verificar el efecto sobre el sueño dependiendo de la subunidad afectada y de la estructura química de la sustancia administrada.

Existen reportes de que las mujeres tienen mayor sensibilidad y mejor respuesta a las BZ y los barbitúricos comparadas con los hombres (Yonkers y cols, 1992). Posiblemente esta respuesta diferencial tenga una base neurohormonal, aunado a las modificaciones en el sueño que dependen del ciclo menstrual. Por ello, las voluntarias que participaron en este experimento se estudiaron durante la fase folicular de su ciclo, con el fin de mantener estables las fluctuaciones hormonales y evitar en lo posible su repercusión en nuestros resultados.

En la organización del presente trabajo, el capítulo I describe aspectos básicos sobre el sueño fisiológico. En el apartado 1.1 se reseñan los estudios pioneros desde la actividad eléctrica de tejidos vivos hasta el advenimiento del electroencefalograma (EEG). Asimismo, se mencionan los antecedentes de la descripción formal de los diferentes estados del sueño (sueño NoMOR y

sueño MOR). Por último, se comentan las técnicas que se emplean para el estudio del sueño humano así como la descripción de las señales EEG que caracterizan a cada fase de sueño.

Las principales áreas del SNC que participan en el control del ciclo sueño-vigilia se especifican en el apartado 1.2. Se describen los estudios de transección, lesión y estimulación de estructuras del SNC, con el fin de esclarecer el papel hipnogénico de estas.

El apartado 1.3 describe los principales neurotransmisores involucrados en el sueño. El objetivo de este capítulo es mencionar los hallazgos relevantes de la bioquímica del sueño, y resaltar que si bien hay un vasto cuerpo de evidencias al respecto, aún es insuficiente para explicar los mecanismos neuroquímicos que regulan el sueño.

Las hormonas liberadas por las glándulas pituitaria y pineal, y su relación con el sueño, se analizan en el apartado 1.4.

En el apartado 1.5 se intenta esclarecer la relación que existe entre la liberación de ciertas hormonas (FSH y LH, así como de las hormonas sexuales estrógeno, progesterona y testosterona), y el sueño NoMOR y MOR. La intención de este capítulo es señalar la importancia de las fluctuaciones de estas hormonas asociadas con el ciclo menstrual y tomarlas en cuenta cuando se registra el sueño de mujeres como sujetos experimentales.

El capítulo 2 desarrolla aspectos teóricos del neurotransmisor GABA, su participación

en el sueño y los efectos de moduladores directos y alostéricos del receptor $GABA_A/BZ/Cl^-$. En el apartado 2.1 de este capítulo se describen aspectos relacionados con el GABA: su función neurotransmisora en el SNC, su metabolismo, la unión a sus receptores, sus mecanismos de acción y su distribución en el SNC.

El receptor de BZ (la subunidad que modula alostéricamente al complejo receptor $GABA_A/BZ/Cl^-$), su multiplicidad, su capacidad de mediar efectos opuestos en respuesta a diferentes ligandos y su habilidad de reconocimiento a compuestos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos se describen brevemente en el apartado 2.2.

En el apartado 2.3 se describen las evidencias que sugieren el papel del sistema GABAérgico en el sueño.

La estructura química, las propiedades farmacológicas, la absorción, distribución, biotransformación, excreción, concentración plasmática, dosis y efectos secundarios, así como su efecto en el mantenimiento y organización del sueño se describen en los apartados 2.3 y 2.4 (Diacepam), 2.5 y 2.6 (Zolpidem), 2.7 y 2.8 (Zopiclon) y 2.9 (GABOB).

El capítulo 3 está dedicado al trabajo experimental. En el apartado 3.1 se describe el planteamiento del problema, los objetivos y las hipótesis. En el apartado 3.2 se detalla la muestra, las variables experimentales, el diseño, los instrumentos y el procedimiento. El apartado 3.3 resume los resultados del presente trabajo. La tesis termina con el capítulo 4, el

cual está dedicado a la discusión (4.1) y a las conclusiones (4.2), en las cuales se destaca el efecto diferencial sobre el sueño dependiendo de si se modula directamente o alostéricamente al complejo receptor $GABA_A/BZ/Cl$ y de la estructura química del ligando administrado. Resalta que a pesar de que ambas (la modulación directa y alostérica del receptor), facilitan la inhibición GABAérgica, su efecto sobre el sueño no es el mismo, por lo que se propone continuar con esta línea de investigación que nos ayude a responder esta cuestión.

CAPITULO 1. SUEÑO.

1.1. ELECTROENCEFALOGRAMA

El sueño, presente en el humano y en muchas otras especies, representa un reto a la inquietud ancestral del hombre por conocer la naturaleza. A pesar de ser tan obvio conductualmente, su estudio experimental se condicionó al advenimiento del electroencefalograma, una técnica descrita por Berger (1929) para conocer la actividad eléctrica cerebral.

El descubrimiento de las propiedades eléctricas del músculo y del nervio se remonta a los experimentos de Galvani, alrededor de 1791. Este hallazgo condujo a la descripción del potencial de acción del nervio por parte de du Bois-Reymond (Brazier, 1959). Esto hizo suponer que el cerebro podría poseer características eléctricas similares.

Caton (1875) registró una variación continua de potencial mediante dos electrodos colocados en la superficie cortical de conejos y monos. Esta oscilación se presentó en los animales sin estimulación externa alguna, y no se relaciono con el ritmo cardíaco ni con la respiración. De manera similar, Beck (1890) encontró ondas cerebrales en la corteza cerebral del perro.

Berger (1929) presentó la primera publicación de potenciales cerebrales en el hombre normal despierto, hallando dos amplios ritmos: alfa y beta, que Neminski (1925) había

encontrado en los perros. Designó al registro obtenido mediante esta técnica no invasiva con el nombre de electroencefalograma (EEG), el cual también podía usarse como índice de anomalía cerebral en enfermedades tales como la epilepsia.

Loomis, Harvey y Hobart (1935) iniciaron el estudio objetivo y sistemático del EEG humano durante el sueño, incluyendo también otras variables como las tasas cardíaca y respiratoria y los movimientos corporales gruesos. Establecieron que:

- 1) los potenciales cerebrales son sin duda de origen cortical;
- 2) aparecen ondas repentinas cuya amplitud progresivamente aumenta y después, cuando llega a su máximo, disminuye, a las que llamaron "husos" (designación que actualmente persiste);
- 3) existe otro tipo de onda con voltaje y frecuencia similares (descritos como complejos K) que se presentaba cuando se producía algún sonido, pero no así cuando el sujeto tenía un sueño "profundo";
- 4) las ondas registradas durante el sueño no se correlacionaban con la tasa cardíaca, la respiración ni con los ronquidos de los sujetos.

Los cambios de las ondas registradas sobre las áreas frontal (frente-vértex) y posterior (vértex-occipital) del cráneo, se relacionaron con diversos estados de conciencia del individuo y se clasificaron en las siguientes fases:

Fase A. Se caracteriza por una desaparición intermitente del ritmo alfa.

Fase B. El ritmo alfa es reemplazado por un ritmo irregular de bajo voltaje.

Fase C. Aparece una actividad característica de 14 ciclos por segundo (cps) en forma de husos.

Fase D. La actividad cortical va siendo más lenta, hasta llegar a una frecuencia entre 1.5 y 3 cps o ritmo delta.

Fase E. La disminución de la frecuencia del EEG se acentúa y llega hasta 0.6 y 1.5 cps.

El descubrimiento, descripción y clasificación de las diferentes fases del sueño realizada por tales autores propicio el hallazgo posterior del sueño con movimientos oculares rápidos (MOR).

Antes del hallazgo poligráfico formal del sueño MOR, existieron ciertas observaciones relevantes sobre esta fase. Griesinger (1868) sugirió que las ensoñaciones se asocian con periodos de movimientos oculares; Freud (1895) mencionó que los músculos mayores del cuerpo llegan a estar muy relajados durante las ensoñaciones y Macwillian (1923) distinguió entre sueño "sin disturbios" y sueño "con disturbios". Lo anterior se asoció con incrementos de la presión sanguínea y del pulso así como cambios en la tasa respiratoria.

Derbyshire y cols. (1936) así como Reinberger y Jasper (1937) observaron desincronización cortical en los gatos dormidos (periodos de actividad cortical rápida de bajo voltaje), pero sus observaciones fueron ignoradas, hasta principios de los años 50.

Aserinsky y Kleitman (1953) revelaron por primera vez en forma objetiva a través de una observación casual, movimientos oculares rápidos (MORs), espasmódicos y binocularmente simétricos durante el sueño. Además, estos movimientos los correlacionaron con ensoñaciones

informadas subjetivamente, incremento en la tasa respiratoria e inmovilidad corporal de los sujetos. A partir de entonces, se consideró que estos fenómenos podrían representar las manifestaciones de un nivel particular de la actividad cortical.

Dement (1958) observó en los gatos lo descubierto por Aserinsky y Kleitman (1953): encontró varios períodos de bajo voltaje o activación EEG en los cuales había ausencia de potenciales musculares, una postura relajada, insensibilidad y un umbral auditivo elevado. Estos períodos se alternaron regularmente con períodos durante los cuales predominaron las ondas lentas y los husos. Concomitantemente, observó cantidades considerables de movimientos espasmódicos de las patas y las orejas así como movimientos ocasionales de la cola y de los globos oculares.

Posteriormente, Dement y Kleitman (1957) definieron cinco estados de sueño: Estados 1 al 4 durante los cuales los MORs están ausentes, o sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño NoMOR); y un quinto estado, estado 1 MOR, el cual se acompaña de MORs.

Por otra parte, desde el punto de vista técnico-metodológico era necesario crear un sistema universal de técnicas de registro y análisis de los trazos para que los datos obtenidos en diferentes laboratorios pudieran interpretarse y compararse confiablemente. No fué sino hasta 1968 que Rechtschaffen y Kales editaron el "Manual Estandarizado de Terminología, Técnicas de Registro y Criterios de Valoración para el Estudio del Sueño en Humanos Adultos", que incluye una recopilación de un sinnúmero de trabajos de experimentados investigadores en el tema.

Regularmente, los estudios del sueño en humanos se llevan a cabo mediante el monitoreo simultáneo de varios parámetros fisiológicos, que incluye cuando menos el EEG, el electromiograma (EMG) y el electrooculograma (EOG), los cuales constituyen en conjunto un polisomnograma.

Estas mediciones, descritas por Rechtschaffen y Kales (1968), pueden ser resumidas como sigue:

EEG. Los electrodos (generalmente discos metálicos cóncavos) son colocados en la superficie del cráneo y fijados por una pequeña gasa cubierta con colodion, una sustancia proteínica pegajosa. La superficie de los electrodos es cubierta con una crema que facilita la transmisión de los potenciales eléctricos. Un electrodo es colocado usualmente en las derivaciones referidas técnicamente como C3 o C4 (Sistema 10-20; Jasper, 1958). Un segundo electrodo es frecuentemente colocado en el área occipital (O1 u O2), donde la actividad alfa es más prominente. Esta actividad es particularmente útil para definir la transición de la vigilia al sueño. El polígrafo amplifica y traza en papel una señal eléctrica que representa la diferencia en voltaje entre estos electrodos y una área neutral eléctricamente (electrodo de referencia). Este electrodo es usualmente colocado en el lóbulo de la oreja o en el hueso mastoide detrás de la oreja (A1 o A2). Este arreglo es referido como registro unipolar.

EOG. Por lo menos dos canales son necesarios para el registro de los movimientos oculares. El procedimiento recomendado es registrar en un canal los potenciales de un electrodo colocado aproximadamente 1 cm arriba y ligeramente lateral a el canto externo de un ojo y un

electrodo de referencia colocado en la mastoides o en el lóbulo de la oreja (A1 o A2). En el segundo canal de movimiento ocular son registrados los potenciales de un electrodo colocado 1 cm abajo y ligeramente lateral a el canto externo del otro ojo referido a la oreja o mastoides contralateral (A1 o A2). Ambos ojos son referidos al mismo electrodo de la oreja o de la mastoides. La señal que representa la diferencia entre cada ojo y el electrodo de referencia es amplificado y trazado en el papel. Cuando los ojos se mueven de manera conjugada, como siguiendo un objeto en movimiento, los trazos de los canales de los dos ojos aparecen como imágenes en espejo.

EMG. Dos electrodos son colocados abajo de la barbilla, la diferencia entre los potenciales de estos dos electrodos activos eléctricamente son amplificados y trazados en el papel (registro bipolar). Se considera que la amplitud de la señal es proporcional al grado del tono muscular.

La figura 1.1.1 ilustra la colocación de los electrodos mencionados anteriormente para el registro del EEG, el EOG y el EMG.

La señal del EEG humano puede variar en los siguientes parámetros: la amplitud de las ondas registradas (voltaje expresado en microvolts μV), la frecuencia expresada en cps o Hertz (Hz), lo que permite definir 4 bandas: delta (1-3 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) y beta (superior a 12 Hz), la regularidad (sincronización) o irregularidad en la frecuencia (Morgan, 1979); la morfología, la topografía y la reactividad (Hazemann y Masson, 1982).

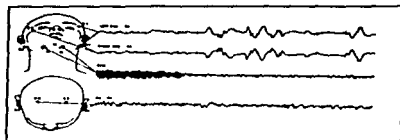


Fig. 1.1.1. Colocación de los electrodos para un registro de sueño. La parte superior muestra el trazado de los movimientos oculares de electrodos colocados lateralmente a la oreja. El EOG es registrado de electrodos colocados abajo de la barbilla referidos uno de otro. En la parte inferior de la figura se muestra la colocación de los electrodos para el registro EEG del sueño. El registro ilustra el comienzo de un período de sueño MOR (Tomado de Rechtschaffen y Kales, 1968).

El EEG del sujeto alerta con los ojos abiertos se caracteriza por una sucesión de ondas rápidas de 15 a 30 cps, de baja amplitud (5 a 20 μV) dentro de la banda beta. El trazo parece prácticamente plano y se llama desincronizado. La morfología desincronizada de los trazos indicaría una actividad cortical eferente o asociativa, estructurada e intensa (Meulders, 1981).

Cuando el sujeto está relajado y con los ojos cerrados, el EEG se compone de actividad alfa sinusoidal (8-12 cps) y una actividad de bajo voltaje (20 a 100 μV) de frecuencia mixta (*q.v.* fig. 1.1.2). Estas ondas aparecen fundamentalmente en las regiones posteriores del cráneo. El tono muscular es moderadamente alto, existen frecuentes parpadeos y pueden estar presentes los movimientos oculares.

En la fase I (*q.v.* fig. 1.1.2) el individuo se halla en un estado crepuscular y se

adormece, la actividad alfa disminuye notablemente (menor al 50% de una época del registro), hay señales con menor amplitud de frecuencia mixta, primeramente compuestos de actividad beta (12 cps) y actividad teta (4-7 cps). Esta fase ocurre principalmente durante la transición entre la vigilia y el sueño o después de movimientos corporales durante el sueño. Al final de esta fase pueden aparecer ondas agudas en el vertex ocasionalmente de 200 μ V. Cuando el sujeto cae en esta fase, sus músculos se relajan y sus ojos comienzan a rotar lentamente de un lado a otro en forma de péndulo, algunas veces mostrando un claro patrón repetitivo. Asimismo sobrevienen característicos eventos ideo-subjetivos denominados alucinaciones hipnagógicas (Maury, 1848). La fase 1 usualmente abarca de 1 a 7 minutos aproximadamente. Para ser considerado como fase 1 de sueño deberá haber una ausencia absoluta de complejos k y husos de sueño.

La fase 2 (q.v. fig. 1.1.2) está constituida por la aparición de dos tipos de eventos intermitentes: los husos de sueño y los complejos K. Los husos de sueño son breves irrupciones de ondas rítmicas de 12-14 cps con amplitud creciente (las ondas al principio y al final son más pequeñas que en su parte central) con duración mínima de 0.5 segundos. Los complejos K consisten de ondas bien definidas con un componente agudo negativo seguido inmediatamente de uno lento positivo, con una duración mayor de 0.5 segundos. Se ha considerado a los complejos K como potenciales evocados por eventos fásicos internos y externos (Halasz, Pal y Rajna, 1985). Los complejos K pueden estar o no integrados a un huso de sueño, son mayores en la zona del vertex y pueden ocurrir como respuesta a un estímulo externo o también pueden ocurrir espontáneamente (Johnson y Karpam, 1968). Esta fase ocupa aproximadamente el 40-50% del tiempo total de sueño.

En la fase 3 (*q.v.* fig. 1.1.2) el sueño se hace más profundo y aparecen ondas delta (1-3 cps), con una amplitud de alrededor de $75 \mu\text{V}$ de pico a pico. Se caracteriza como fase 3 cuando existen por lo menos 20% de ondas delta pero no más de 50% en una época (20 a 30 segundos).

La fase 4 (*q.v.* fig. 1.1.2) se caracteriza por ritmos delta casi continuos, de amplitud elevada que ocupan más del 50% de una época. En la fase 3 y 4 pueden o no aparecer husos de sueño. A tales fases se les ha designado sueño de ondas lentas (SOL) o sueño delta.

La fase MOR (*q.v.* fig. 1.1.2) se caracteriza por una frecuencia mixta de bajo voltaje, con un EEG totalmente desincronizado. El tono de los músculos antigravitatorios, especialmente los músculos de la nuca, caen bruscamente, los reflejos monosinápticos están débiles o suprimidos y la conducción de las vías sensoriales inhibida, el sueño es profundo y el umbral para despertar está claramente elevado, aparecen MORs conjugados durante los episodios en los cuales los patrones EEG y la supresión EMG típicos del sueño MOR coinciden, existen pequeñas sacudidas musculares localizadas así como irregularidades respiratorias. En las regiones frontales y en el vertex aparecen con frecuencia ondas "dentadas" (Berger y cols, 1962) y la cantidad de alfa es mayor que en la fase 1. No debe haber ni husos de sueño ni complejos K. Se ha denotado a la fase MOR con una variedad de términos, incluyendo sueño paradójico, sueño activado, sueño profundo, sueño rápido de bajo voltaje, estado 1 ascendente o emergente y estado D (desincronizado). Además, esta fase de sueño se asocia desde el trabajo de Aserinsky y Kleitman (1953) con la experiencia onírica.

El patrón normal del sueño humano es aproximadamente como sigue:

-Siempre hay dos estados de sueño (NoMOR, MOR) .

-El sueño NoMOR ocupa generalmente el 75% de la noche.

-El sueño MOR ocupa el 25% de la duración total del sueño.

-La mayor cantidad de la fase 4 se acumula en el primer tercio de la noche, mientras que la proporción de sueño MOR es mayor durante el último tercio (Williams y cols, 1974; cit. en Corsi, 1983).

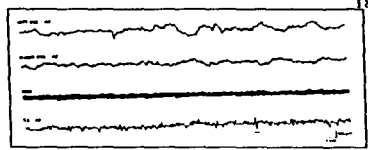
-El primer período MOR es usualmente más corto que los demás períodos MOR.

-La sucesión de fases dura aproximadamente 90 min. y una noche puede contener entre 4 y 6 ciclos.

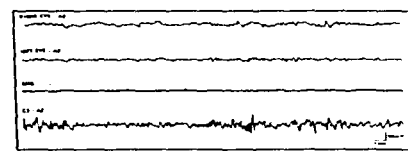
-La duración del ciclo NoMOR-MOR casi siempre es de 90-110 minutos.



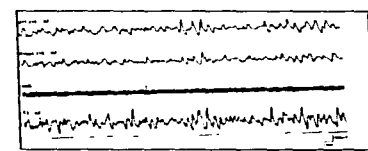
Vigilia



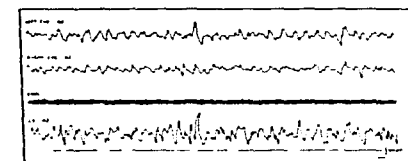
Fase 1



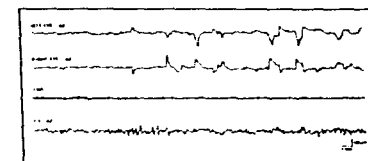
Fase 2



Fase 3



Fase 4



Fase MOR

FIG. 1.1.2. Ilustra las diferentes fases de sueño (Tomado de Rechtschaffen y Kales, 1968).

1.2. NEUROFISIOLOGIA

A principios del siglo XX, comenzó a ser de interés la posibilidad de que las áreas del tallo cerebral, el diencefalo y los ganglios basales se relacionaran con la regulación del sueño y la vigilia.

Después de la amplia epidemia vienesa de encefalitis letárgica en humanos en 1920, von Economo (1929; cit en Mendelson y cols, 1977) describió dos síndromes en estos pacientes -uno de sueño excesivo y otro de pérdida de sueño- y los atribuyó a lesiones del tegmento mesencefálico y del hipotálamo posterior, y del cerebro anterior y basal y las estructuras estriadas, respectivamente. A partir de estas observaciones, von Economo dedujo la intervención de un centro hipotalámico regulador del nivel de la vigilia, cuya parte anterior provocaría el sueño y cuya parte posterior condicionaría la vigilia (cit. en Meulders y Schepens, 1981).

Tiempo después, Bremer (1935) efectuó diferentes secciones a nivel del tallo cerebral en el gato y encontró que la preparación del encéfalo aislado (*encéphale isolé*, la cual consiste en una sección total practicada a nivel cervical alto, en que se separa la médula espinal del encéfalo), produjo un estado alternante de vigilia y fases de somnolencia o sueño completo, pero con una tendencia marcada hacia la desincronización EEG y los signos oculares del sueño, que actualmente se conoce como sueño MOR.

Por otra parte, la preparación del cerebro aislado (*cerveau isolé*, la cual consiste en una transección total practicada a nivel de la unión mesodiencefálica, en la cual se separa el tallo del

resto del cerebro) se caracterizó por una actividad eléctrica sincrónica, es decir, ondas EEG lentas de alta amplitud características del sueño, en la que el animal no puede ser despertado por estimulación sensorial ordinaria (Bremer, 1974., Brazier, 1973., cit. en Mendelson y cols, 1977).

En ambos casos, la parte rostral queda sin influencias ascendentes de la zona caudal; en el primer caso, sin la entrada sensorial proveniente de la médula y, en el segundo, de los pares craneales salvo el I y el II. Estos descubrimientos dieron origen a la hipótesis "pasiva" del sueño o hipótesis de la desaferentación, la cual propone que el sueño sobreviene en forma pasiva debido a la falta de estimulación sensorial del sistema de la vigilia.

Moruzzi y Magoun (1949) descubrieron una formación neural específicamente responsable del mantenimiento del estado de vigilia, el Sistema Reticular Activador (SRA). Dichos autores observaron que la estimulación eléctrica del SRA con pulsos eléctricos de alta frecuencia (de 100-300 cps) y bajo voltaje, en los gatos dormidos, tenía la propiedad de despertarlos así como lograr la desincronización EEG. Al lesionar la zona de la Formación Reticular (FR) rostral al sitio de la estimulación, el efecto activador desapareció, indicando que se trata de una influencia caudo-rostral o ascendente. Debido a esto lo llamaron Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA). Asimismo, las lesiones practicadas en la FR provocaron signos electrocorticales y comportamentales de somnolencia (si se realizaban lesiones pequeñas) y sueño permanente, coma o hasta la muerte (en lesiones amplias de la FR). Por otro lado, si la estimulación reticular tenía lugar en un gato despierto, éste presentaba entonces lo que Pavlov calificó como reacción de orientación, una reacción de todo el animal que le induce a

girar la cabeza y explorar el medio con la mirada en busca del origen del estímulo (cit. en Meulders y Schepens, 1981).

La FR comprende un conjunto de pequeñas neuronas organizadas en redes situadas en el mesencéfalo, el puente y la médula oblongada, que ocupan los espacios libres entre los núcleos específicos y los fascículos de fibras nerviosas. Gracias a sus numerosas y prolongadas dendritas y axones, cada una de estas neuronas recibe informaciones procedentes de los órganos de los sentidos y de las distintas estructuras nerviosas. Respecto a sus conexiones aferentes, la FR recibe proyecciones del cerebelo, de la corteza cerebral -esencialmente a partir de las regiones mediana y orbitaria de la corteza prefrontal y de las áreas sensoriomotoras- y de los órganos sensoriales, mientras que sus conexiones eferentes son básicamente las vías reticuloespinales y reticulocerebelosas, vías eferentes ascendentes de la FR (Meulders y Schepens, 1981). Además de las conexiones espinales y cerebelosas, las neuronas reticulares envían finos axones hacia el hipotálamo posterolateral, el subtálamo y a los núcleos inespecíficos del tálamo, que a su vez proyectan hacia los lóbulos límbicos y el conjunto de la neocorteza.

Así, se proponía una nueva teoría según la cual la vigilia estaría condicionada por la influencia continua de la FR, activada por influjos de origen sensorial. Pero tal planteamiento no contradecía lo propuesto por Bremer (1935), simplemente modificaba la hipótesis del sueño por desaferentación; es decir, el sueño continuó interpretándose como la ausencia de la vigilia, pero provocado no por la falta de estimulación sensorial, sino por la falta de la influencia activadora del SRAA. Así fue como se originó la hipótesis de la desaferentación reticular.

Esta interpretación se fortaleció por los trabajos realizados entre 1949 y 1950 por Lindsley y cols (Thompson, 1979), quienes demostraron que las lesiones mediales de la FR mesencefálica, manteniendo intactas las vías sensoriales clásicas (lemniscuales), reprodujeron los patrones asociados con el *cerveau isolé*. Inversamente, la interrupción del lemnisco medio causada por lesiones laterales, sin alterar la FR del tallo cerebral, no abolió el ciclo sueño-vigilia.

Además de no descartar directamente la idea del sueño como un proceso pasivo, estos hallazgos no explicaban: a) el origen de la desactivación de estos sistemas al iniciarse el sueño; b) el mantenimiento de su desactivación a lo largo del sueño y, c) la tendencia a desactivarse con la prolongación de la vigilia.

Para explicar el sueño normal, entonces, era necesario encontrar el proceso o mecanismo que llevara a cabo la desactivación del SRA durante el período de sueño (Jouvet, 1967; cit. en Thompson, 1979). Los experimentos de Hess (1944), en los cuales indujo sueño en los animales por medio de la estimulación eléctrica del diencéfalo, proporcionaron las bases para otra explicación del sueño. Una hipótesis activa en la que se considera al sueño no sólo como la ausencia o la disminución de la vigilia, sino como un estado fisiológico especial inducido activamente y controlado por estructuras específicas o "hipnogénicas" que se oponen a los sistemas de la vigilia.

La investigación del sistema hipnogénico en el cerebro se ha efectuado principalmente por los dos métodos clásicos de la neurofisiología: la estimulación y la lesión (Kales, 1969).

Batini y cols. (1959) y Cordeau y Mancia (1959) mostraron evidencia de estructuras sincronizadoras bulbares por medio de secciones practicadas en el tallo cerebral a niveles más caudales, obteniendo los mismos resultados que Moruzzi y sus colaboradores. Sus observaciones principales fueron las siguientes:

a) Sección pontina medial pretrigeminal. La actividad rostral permaneció con un ritmo rápido continuo, de bajo voltaje y desincronico, es decir semejante a la vigilia. Estos resultados son explicables solamente a través de la existencia de estructuras sincronizadoras caudales a la sección, que probablemente se oponen al SRAA.

b) Sección bulbopontina. La sección practicada al nivel de los dos tercios posteriores del núcleo reticularis pontis caudalis (RPC), inclinada 35° hacia adelante y que termina en la unión del puente con las pirámides bulbares, produjo un estado de vigilia permanente. Esto restringe la existencia de un mecanismo capaz de mantener la vigilia en forma tónica a las estructuras localizadas en la zona rostral del puente, y hace evidente la existencia de mecanismos sincronizadores que se extienden desde la zona caudal del puente hasta el bulbo.

Asimismo, Magnes y cols (1961) demostraron que la estimulación del tracto solitario produjo ondas lentas de 10 a 12 cps, similares a los husos espontáneos del sueño. Los parámetros de la estimulación tienen que ser de baja frecuencia, entre 6 y 11 cps; con frecuencias mayores a 20 cps ya no se observó la sincronización, y con mayores de 30 cps se produjo la respuesta contraria, es decir, la desincronización.

El hallazgo que dió un sólido apoyo a la hipótesis activa o hipnagénica del sueño fue la llevada a cabo por Michael Jouvet y sus colegas. Dichos autores descubrieron que la destrucción de grandes porciones del sistema del ráfé (80-90%) en animales (regularmente gatos), produjo insomnio total durante tres o cuatro días, después de lo cual hubo un restablecimiento del sueño, pero que no excedió del 10% del tiempo total (Jouvet y cols, 1966, 1967a y b). La lesión parcial de estos núcleos produjo insomnio parcial, el cual se revirtió a los pocos días. Las lesiones menores del 15% no afectaron el sueño (Kostowski y col. 1968; Jouvet, 1969).

Los núcleos del ráfé (de una palabra griega que significa raja o costura e indica la unión de las dos mitades del cerebro) consisten en una colección de células nerviosas situadas entre la médula oblongada y el mesencéfalo; junto a una cisura nerviosa, una ráfé.

Los núcleos del ráfé constituyen una estructura de neuronas en la cual la transmisión del impulso depende principalmente de la serotonina (5-HT). Si se destruyen estos núcleos o les falta la 5-HT, se inhibe el sueño (cit. Zimmer, 1985). Por tal razón, los gatos de Jouvet y cols (1966, 1967a y b) permanecieron insomnes.

Así, Jouvet (1967) estableció que este complejo nuclear constituía el principal centro inhibitorio del SRA, según lo cual parece desempeñar un papel decisivo en el inicio y mantenimiento del sueño lento. Pero, como señalan Cespuglio y cols (1979), el sistema del ráfé presenta una heterogeneidad intrínseca: cada núcleo posee eferencias y aferencias anatómicas específicas; además, existen interconexiones específicas entre cada núcleo, por lo cual participan de manera diferencial en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Se ha propuesto una subdivisión funcional de este complejo nuclear: el rafé anterior, situado delante del bulbo (rafé dorsal y central), sería responsable del inicio y mantenimiento del sueño lento, mientras que el rafé posterior, caudal al puente y al nivel bulbar (rafé pontino y magno), lo sería para el disparo del sueño paradójico (Jouvet, 1969; 1972; 1984).

Por otro lado, existen otras estructuras neurofisiológicas sincronizadoras cuya integridad es necesaria para el proceso del sueño, en particular del sueño NoMOR, las cuales se describen a continuación:

Hipotálamo: Experiencias realizadas por el hijo de Hess (1954; cit Meulders y Schepens, 1981) confirman plenamente los papeles respectivos del hipotálamo posterolateral y del hipotálamo anterior en la regulación del nivel de vigilia. Parece ser además, que el núcleo hipotalámico ventromediano se comporta en estos aspectos como los núcleos anteriores y que su estimulación eléctrica provoca igualmente sueño.

Tálamo: La estimulación eléctrica del sistema de proyección talámico difuso (DTPS) a frecuencias comprendidas entre seis y doce cps provocan la llamada respuesta de reclutamiento en varias áreas del cortex (Dempsey y Morrison, 1942). Cada estimulación provoca una respuesta en el cortex, pero a medida que se repite, la cantidad de respuesta aumenta a cada 3 o 4 estímulos.

En consideración a la activación y al despertar, la estimulación del DTPS puede producir ambos efectos; sin embargo, son transitorios o poco persistentes. Además, el efecto parece depender

de la frecuencia del estímulo. Por ejemplo, Hess y cols (1953) estimularon los núcleos intralaminares del tálamo con pulsos de 4 a 8 cps y provocaron en los animales un estado similar al sueño, tanto desde el punto de vista eléctrico como conductual. Al tercer estímulo, el animal durmió con una actividad de 12 a 14 cps en forma de husos, seguidos de actividad delta. Este mismo efecto fue obtenido por Akert y cols (1952), los cuales estimularon la lámina medular interna y provocaron sueño con latencias de unos cuantos minutos y, en la mayoría de los casos, con un sólo tren de estímulos. Jouvet (1962) observó un efecto semejante al estimular los núcleos medianos, aunque únicamente en animales en reposo; si estaban en estado de alerta, la sincronización sólo duraba lo mismo que el estímulo.

Sin embargo, en otros experimentos se ha encontrado que la sincronización obtenida por la estimulación talámica desaparece en los animales decorticados, en los que no se afecta ni el trazo subcortical ni la conducta (Jouvet, 1962).

La lesión del tálamo suprime los husos del sueño sin afectar las ondas lentas corticales (Lindsley y cols, 1950; Skinner y Lindsley, 1967; Jurko y cols., 1971). Por otra parte, los husos persisten en el tálamo aún cuando este se haya desconectado del tallo (Villablanca y Schlag, 1968; Kellaway y cols, 1966).

Corteza Cerebral: Pavlov (1927) fué el primero en proponer que la corteza está involucrada en la generación del sueño. Reportó que los perros sometidos a la inhibición condicionada por medio de un condicionamiento de discriminación, se dormían rápidamente entre un estímulo y otro. El proceso de discriminación es muy complejo, como para explicarlo

por un efecto directo de los estímulos sobre el tallo cerebral, por lo que Pavlov sugirió la participación de la corteza. Kleitman (1963) a su vez hace la distinción entre una "vigilia de necesidad", dependiente de los sistemas involucrados en la homeóstasis corporal y una "vigilia de elección", dependiente de mecanismos corticales.

Jouvet (1962) encontró que la decorticación total de los gatos suprime totalmente los husos del sueño y las ondas lentas en las estructuras subcorticales, quedando solamente breves lapsos de sueño no mayores de 3 o 4 min seguidos de sueño paradójico sólo evidente por sus signos peritéricos. En estas condiciones no es posible obtener sincronización EEG ni con la estimulación de la FR pontina ni del tálamo. Jouvet (1962) concluyó que las ondas lentas y los husos del sueño requieren de la existencia de la neocorteza.

Cerebelo: Aunque en un principio el cerebelo fue una de las estructuras nerviosas poco relacionadas con los estados del sueño, las lesiones parciales de sus núcleos profundos (De Andrés y Reinoso-Suárez, 1979) y de su corteza (García-Uría y cols, 1980) indican que los primeros son de naturaleza hipnogénica (su lesión reduce ambos tipos de sueño) y la segunda es de naturaleza vigilantígena (su lesión reduce la vigilia y aumenta el sueño lento y el sueño paradójico). El cerebelo, por tanto, se muestra como una parte del Sistema Nervioso Central (SNC) capaz de ejercer una acción reguladora, que ajusta delicadamente las proporciones de los estados del sueño y de la vigilia (De Andrés y Corpas; cit. Bucla-Casal y Navarro, 1990).

Hipocampo: Parmeggiani (1962) estimuló la FR del hipocampo con bajas frecuencias y descubrió que los animales mostraron una serie de signos presomniacos que en algunas ocasiones

terminan en sueño ligero, como son: dar vueltas buscando un lugar para echarse, bostezar, estirarse, ronronear y caída de las membranas nictitantes.

Núcleos Estriados: Es muy probable que tales estructuras intervengan en las manifestaciones motoras, posturales y automáticas que corresponden a los distintos niveles de vigilia y sueño (Meulders y Schepens, 1981).

Respecto al sueño MOR, los primeros intentos por descubrir sus mecanismos fisiológicos fueron realizados por Jouvet (1962), quien concluyó que las estructuras situadas en la parte media del puente desencadenan el sueño MOR.

Jouvet y cols encontraron que se puede abolir el sueño MOR destruyendo ciertas células nerviosas en el área dorsal del puente conocida como locus coeruleus (LC). Dahlström y Fuxe (1964,1965) demostraron que esas células contienen noradrenalina. Parece por tanto, que esta sustancia juega un papel importante en la producción del sueño MOR, similar al de la 5-HT en el sueño NoMOR.

Las manifestaciones del sueño MOR se han dividido en componentes tónicos y fásicos. Los componentes tónicos son aquellos que persisten a lo largo del sueño MOR, los cuales son la atonía muscular y la actividad desincronizada en el EEG. Son eventos fásicos los MORs, las contracciones de los músculos pequeños (mioclonias) y las fluctuaciones cardiorespiratorias (Hartmann, 1977).

Jouvet (1962) y otros autores (Villablanca, 1966; Matsuzaki, 1969) después de realizar una serie de lesiones y transecciones pontomesencefálicas encontraron que la atonía muscular del sueño MOR permanecía intacta siguiendo transecciones pontinas rostrales concluyendo que los mecanismos responsables para este fenómeno tónico se localizaban al nivel del puente o caudal a éste. En estudios subsiguientes (Jouvet y Delorme, 1965; Roussel y cols. 1967; Jouvet, 1972) la atención se centró en el tegmento pontino dorsolateral, especialmente el LC, como la zona disparadora para los eventos del sueño MOR, incluyendo la atonía.

Jouvet y Delorme (1965) coagularon bilateralmente la parte caudal del LC del gato y describieron el "sueño MOR sin atonía". En este estado, el animal está erguido, tiene movimientos de ataque a enemigos ilusorios, juega con un ratón ausente, hay movimientos de orientación de la cabeza y ojos hacia estímulos imaginarios aunque el animal no responde a estímulos visuales o auditivos; las demás características observadas durante el sueño MOR no fueron afectadas.

Pero aunque se pensó que las lesiones del LC originaban las conductas descritas del sueño MOR sin atonía, datos posteriores indicaron que las células involucradas en la atonía subyacen dentro del puente dorsolateral, externamente al LC.

Así, Henley y Morrison (1974) -datos confirmados posteriormente por Sastre y cols. 1978, y Morrison, 1979- reportaron que pequeñas lesiones ventromediales al LC son más efectivas en interrumpir la atonía del sueño MOR que aquellas lesiones llevadas a cabo directamente en el LC. La región involucrada en la pérdida de atonía incluye los aspectos

mediales del locus coeruleus alfa (L_{Ca} -ventral y ligeramente medial al L_C-) y la parte dorsolateral del núcleo pontis oralis (RPO) y RPC los cuales subyacen directamente mediales al L_{Ca}. Sakai (1980) designó esta zona como área peri-L_{Ca} y propuso que las células de esta región ejercen un efecto tónico excitador en las neuronas del núcleo reticular magnocelular medular (MgRF), el cual inhibe las motoneuronas espinales durante el sueño MOR. En apoyo de este esquema se ha mostrado que: (1) las células en la región peri-L_{Ca} (Sakai, 1980) y en el MgRF (Kanamori y cols, 1980) descargan selectivamente en tasas tónicas y regulares en el sueño MOR; (2) una ruta (tracto-tegmento-reticular) se origina en el área peri-L_{Ca} y se proyecta directamente al MgRF (Sakai y cols, 1979) y su interrupción resulta en una significativa (aunque no completa) pérdida de atonía (Hendricks y cols, 1982) y; (3) el MgRF se sitúa en la zona inhibitora medular de Magoun y Rhines (1946) la cual es bien reconocida como la fuente de control inhibitorio general sobre las motoneuronas espinales (Magoun y Rhines, 1946; Jankowska y cols, 1968). Estudios intracelulares llevados a cabo por Chase y cols (Morales y Chase, 1978; Chase y cols, 1981; Fung y cols, 1982) apoyan la participación del circuito pontino-medular-espinal en la atonía del sueño MOR.

En conclusión Sakai (1980) propuso que "las neuronas del peri-L_{Ca} pueden tener un papel importante en la génesis de la atonía postural durante el sueño MOR"

Antes del hallazgo del sueño MOR (Aserinsky y Kleitman, 1953) la actividad rápida de bajo voltaje o desincronización EEG era la característica principal para diferenciar electroencefalográficamente la vigilia y el sueño. Al descubrir que el sueño MOR también se caracterizaba por desincronización EEG pero que tenía rasgos distintivos tales como atonía

muscular, MORs, fluctuaciones cardiorespiratorias, etc. a este estado se le designó entonces **sueño paradójico**.

Jouvet (1962) propuso que la FR pontina y más específicamente el núcleo pontis caudalis, era la **región directamente involucrada en la desincronización cortical del sueño MOR** y que las **fibras de la FR pontina ascienden al cerebro anterior a lo largo del circuito del cerebro medio límbico de Nauta (1958)**.

Con el objeto de comprobar tal hipótesis Carli, Zanchetti y colegas (Carli y cols, 1963, 1965; Carli y Zanchetti, 1965; Zanchetti, 1967) realizaron lesiones electrofíticas en la parte inferior del tallo cerebral. Encontraron que el núcleo pontis oralis fue el único grupo celular del tallo cerebral cuya destrucción se asoció con la pérdida de los índices electrofisiológicos del sueño MOR incluyendo la atonía. Asimismo, Hobson (1965) y Canda y cols (1967) realizaron estudios de lesión-transección y proporcionaron evidencia para una amplia distribución de sistemas de desincronización, pero a diferencia de los trabajos anteriores, indicaron que el cerebro medio podría ser más importante que las estructuras pontinas en la desincronización cortical del sueño MOR.

Otros estudios (Hobson y cols, 1974 a,b; Siegel y cols, 1977; Vertes, 1979) han revelado que las células de la FR Pontina (principalmente los núcleos pontis oralis y pontis caudalis) carecen de propiedades consistentes de descarga durante la desincronización EEG de la vigilia o del sueño MOR.

Con respecto a la activación del EEG cortical Jouvet (1972) propuso sistemas de desincronización separados para el sueño MOR y para la vigilia. Las neuronas dentro de las 2/3 partes del LC posiblemente junto con células serotoninérgicas y colinérgicas del tallo cerebral están involucradas en la desincronización del sueño MOR, estableciendo que "la actividad cortical rápida durante sueño paradójico puede ser debido a un efecto combinado de posibles mecanismos ascendentes catecolaminérgicos (CA) o colinérgicos y al decremento físico de 5-HT". Las estructuras involucradas en la actividad rápida de bajo voltaje en vigilia se relacionan con neuronas de la tercera parte anterior del LC que contienen catecolaminas del grupo A-8 mesencefálico de Dahlström y Fuxe (1964) (Jones y cols, 1969; Jouvet, 1972; Jones y cols, 1973).

Esta teoría monoaminérgica del control del ciclo del sueño ha sido extensamente criticada incluyendo algunos de sus participantes (Jones y cols, 1977; Jacobs y Jones, 1978). Jones y cols (1977) realizaron una lesión total bilateral del LC y observaron que la activación EEG no se alteraba, concluyendo que los estudios previos en los cuales se demostró que la interrupción de rutas noradrenérgicas ascendentes producía un decremento en la actividad EEG, se basan en la destrucción de neuronas no noradrenérgicas de la FR del cerebro medio y rutas ascendentes de la FR Pontina.

Los estudios de actividad unitaria celular del LC apoyan la idea de que las neuronas del LC no son necesarias para la activación EEG del sueño MOR. Foote y cols (1980) y Aston-Jones y Bloom (1981a) realizaron registros celulares del LC de ratas y monos conscientes. Encontraron que las descargas son más frecuentes durante la vigilia, menos frecuentes durante

el SOL y células virtualmente silentes durante el sueño MOR. Estos resultados difieren de los informes iniciales en el gato, en el cual la mayoría de las células del LC disparan en tasas significativamente más altas durante el sueño MOR que durante la vigilia y el SOL (Chu y Bloom, 1973, 1974). Hobson y cols (1975) registraron también el LC del gato, y encontraron que 13 de 21 células decrecían su tasa de disparo durante el sueño MOR, mientras 8 de 21 neuronas mostraban un incremento en la tasa de disparo asociado al sueño MOR. Posteriormente, se sugirió que las células del LC que descargan en tasas bajas durante el sueño MOR (células MOR-off) son neuronas que contienen norepinefrina (NE), mientras que aquellas que disparan en tasas altas durante el sueño MOR (células MOR-on) son neuronas del LC o subcoeruleus que no contienen NE (Aston-Jones y Bloom, 1981a). De acuerdo a esta posición, la localización de un amplio porcentaje de células MOR-off en el LC de la rata y el mono (Foote y cols, 1980; Aston-Jones y Bloom, 1981a) refleja el hecho de que en estas especies el LC está totalmente compuesto de neuronas NE y por el otro lado la heterogeneidad de la descarga en el gato es consistente con la composición de neuronas no-NE y NE en el LC.

Otros estudios (Huttenlocher, 1961; Kasamatsu, 1970; Manohar y cols, 1972; Steriade y cols, 1982) han mostrado que las células de la FR mesencefálica descargan en tasas elevadas y tónicas durante la vigilia y el sueño MOR, las cuales se proyectan a estructuras talamocorticales supuestamente involucradas en la desincronización cortical (Robert y Steriade, 1981; Steriade y cols, 1982), parece entonces que la región probablemente involucrada en la desincronización EEG del sueño MOR es la FR Mesencefálica.

Aunque los MORs son una característica distintiva del sueño MOR, se han realizado muy

pocos estudios con el fin de localizar los sitios específicos del tallo cerebral que los controlan. Reportes viables realizados durante la vigilia establecen que una clase de células, designadas como neuronas de disparo (excitatorio) se descargan en latencias cortas y consistentes precediendo sacádicos horizontales los cuales son considerados elementos promotores inmediatos que generan los movimientos oculares horizontales rápidos (Sparks y Travis, 1971; Luschei y Fuchs, 1972; Keller, 1974; Henn y Cohen, 1976; Hikosaka y Kawakami, 1977; Hikosaka y cols, 1978; Igusa y cols, 1980; Curthoys y cols, 1981; Kaneko y cols, 1981). Estudios en el gato (Igusa y cols, 1981; Curthoys y cols, 1981; Kaneko y cols, 1981) revelan que las neuronas de disparo están estrechamente concentradas dentro de la parte dorsomedial de la FR pontina caudal, anterior al núcleo abducens (área peri-abducens).

Aunque la actividad de las neuronas en el área peri-abducens durante los movimientos oculares rápidos del sueño MOR no se ha estudiado ampliamente, Siegel y Tomaszewski (1983), han observado unidades relacionadas a los movimientos oculares en esta región durante el sueño MOR en el gato, y Pompeiano y cols (Hoshino y cols, 1976 a,b; Pompeiano, 1980) describen una población de células en la región peri-abducens con actividad relacionada con salvas individuales de movimientos oculares en el gato descerebrado. Las células dentro de la parte central del tegmento pontino (no del área peri-abducens) que descargan con latencias relativamente amplias y que preceden a los MORs del sueño MOR (Hoshino y cols, 1976 a,b; Pivik y cols, 1977) probablemente no están directamente involucradas en la generación de los movimientos oculares, pero pueden participar en cambiar la dirección de los ojos de un lado a otro durante el sueño MOR (Pompeiano, 1980).

Otro de los eventos fásicos que ocurren durante el sueño MOR son las sacudidas musculares (que se correlacionan ampliamente con las salvas de movimientos oculares), las cuales son más notables en los músculos de la cara y en los miembros distales (Gassel y cols, 1964).

Los primeros informes identificaron al sistema retículo-espinal como críticamente involucrado en las sacudidas musculares fásicas del sueño MOR (Marchiafava y Pompeiano, 1964; Gassel y cols, 1964, 1965). En animales en libre movimiento la actividad unitaria de las células de la FR se correlaciona con movimientos asociados al sueño MOR (sacudidas) (Vertes, 1977, 1979; Siegel y cols, 1977, 1983). Estas células se localizan principalmente en la FR medular rostral-pontina caudal de las cuales se originan proyecciones directas a las motoneuronas espinales y craneales.

Respecto a las fluctuaciones cardiorespiratorias durante el sueño MOR -incrementos en la tasa cardíaca y en la presión sanguínea, así como en la respiración- hay evidencia que sugiere que estos cambios están mediados por el complejo parabraquial. Las células del complejo parabraquial medial, considerado el locus del centro neumotáxico (Bertrand y Hugelin, 1971, Cohen, 1971; St John y cols, 1971; Bertrand y cols, 1973; Knox y King, 1976) muestra cambios en su patrón de actividad correlacionados con las fluctuaciones respiratorias durante el sueño MOR (Lydic y Orem, 1979; Sieck y Harper, 1980a; Harper y Sieck, 1980). Mraovitch y cols (1982) demostraron que la estimulación restringida del complejo parabraquial elicitaba una elevación significativa en la presión sanguínea y en la tasa cardíaca, a lo cual ellos llamaron respuesta presora parabraquial. Sieck y Harper (1980b) registraron neuronas parabraquiales en

el gato en libre movimiento y describieron una población de células que descargan en asociación con el ciclo cardíaco durante el sueño MOR. Estos autores además reportaron que la actividad de un grupo de neuronas parabraquiales mediales se correlacionan con los ciclos respiratorios y cardíacos y proponen que estas células pueden servir para integrar respuestas cardiovasculares y respiratorias durante el sueño MOR.

1.3. BIOQUIMICA DEL SUEÑO.

El estudio de las diferentes áreas del SNC y su participación en la regulación del ciclo sueño-vigilia representó un gran avance en la comprensión de estos procesos, pero la aplicación de los principales conceptos de neurotransmisión cerebral hechos durante la década 1960-1970 marcó una nueva era en la investigación de los mecanismos del sueño.

Básicamente fue Jouvet (1972) quien primeramente consideró al cerebro no solo como una colección de cables interconectados sino también como un órgano químico.

Como resultado de su investigación durante ese año, Jouvet formula su teoría monoaminérgica de la regulación del sueño.

Jouvet (1972) descubrió que después de inyectar 5-HTP o un inhibidor del catabolismo de 5-HT (MAOI, inhibidor de la monoamina oxidasa) en el gato, resultaba en un incremento del sueño NoMOR (acompañado de un incremento del sueño MOR, lo cual es más marcado con MAOI). Esto es de alguna manera un fundamento para creer que el 5-HT puede estar involucrado en el sueño NoMOR y que probablemente el metabolito deaminado de 5-HT pueda ser el responsable para el sueño MOR. Sin embargo, estos experimentos no son muy convincentes ya que el MAOI también puede actuar en el metabolismo de la NE.

Por lo tanto era necesario decrementar selectivamente la 5-HT cerebral sin interferir con el metabolismo de la NE o DA (Dopamina). Tal efecto lo logró Jouvet con la

Paraclorofenilalanina (PCPA), la cual inhibe la enzima triptofano hidroxilasa. Después de una inyección de PCPA (400 mg/Kg) no hay una alteración aparente del sueño o de la conducta durante las primeras 24 horas. Esto muestra que la droga por sí misma no tiene acción directa en el cerebro. Sin embargo, después de 30 a 60 horas aparece un insomnio total, conductual y EEG. La recuperación de sueño comienza después de 60 horas y los patrones normales de sueño se logran sólo después de 100 horas. El análisis bioquímico mostró correlaciones significativas entre el decremento del sueño y el decremento de 5-HT cerebral (mientras la NE o DA en el cerebro no variaba significativamente). Por lo anterior Jouvet (1972) concluyó que la 5-HT juega un papel determinante en el sueño MOR y NoMOR.

Por medio de la técnica de histofluorescencia, ha sido posible mapear neuronas que contienen 5-HT, DA o NE. Las células nerviosas que contienen 5-HT están casi exclusivamente localizadas en el sistema del rafé (núcleo de la línea media) del tallo cerebral. Estas células están agrupadas en 9 grupos (B1-B9), del núcleo rafé oscuro en la médula al núcleo linearis en el mesencéfalo. Las terminales de estas células se han encontrado en la médula espinal, mesencéfalo, diencéfalo y corteza cerebral.

Las células nerviosas que contienen NE son más amplias en el tallo cerebral. Están localizadas en la parte lateral del tegmento en 10 grupos (A1-A10). El grupo A6 es un grupo denso de neuronas que contienen NE el cual corresponde al núcleo del LC. Este núcleo es también muy rico en Monoamina Oxidasa (MAO). Las células nerviosas que contienen DA se localizan casi exclusivamente en la parte ventral del mesencéfalo (sustancia nigra).

Así, era posible alterar selectivamente el contenido de 5-HT o NE cerebral destruyendo neuronas que contienen estas sustancias.

Después de una destrucción subtotal (80-90%) del sistema raquídeo, donde se localizan células nerviosas que contienen 5-HT, se observa un estado de permanente insomnio conductual y electroencefalográfico por 3 o 4 días. En el período que sigue, el sueño NoMOR no excede el 10% del tiempo de registro, mientras que el sueño MOR no ocurre. Las lesiones parciales del sistema raquídeo resultan en un insomnio que es menos pronunciado (el sueño MOR se observa sólo si el sueño NoMOR sobrepasa del 15 al 20% de las 24 horas de un día). Mientras que las lesiones discretas (menos del 15% del sistema de raquídeo) no provocan cambios significativos en los estados del sueño.

El análisis bioquímico de estas preparaciones involucra una destrucción extensa de las células nerviosas de raquídeo que contienen 5-HT revelando un decremento significativo en 5-HT cerebral (al nivel de las terminales localizadas en el cerebro rostral a la lesión) mientras no hay variación en NE.

Se demostró por lo tanto, que existe una correlación significativa entre la extensión de la destrucción del sistema de raquídeo, la intensidad del insomnio resultante y el decremento de 5-HT cerebral (Jouvet, 1962).

En vista de que los hallazgos farmacológicos demostraron que la inhibición de la síntesis de 5-HT por PCPA produce un insomnio total que es reversible por la administración del

precursor de 5-HT (5-HTP) la evidencia en favor de la intervención de 5-HT en el sueño parece ser contundente (Jouvet, 1972).

Respecto a la bioquímica del sueño MOR, Jouvet (1972) establece que hay argumentos neurofarmacológicos que muestran que este estado ocurre a través de mecanismos noradrenérgicos:

1.- Muchas de las drogas que dañan la síntesis de NE - alfa-metilparatiroxina, disulfuram, y alfametilodopa (las cuales actúan como falsos transmisores)- suprimen el sueño MOR aún después de previa privación selectiva en donde debería aparecer un rebote.

2.- Las técnicas histológicas han mostrado que la destrucción de neuronas que contienen MAO y NE localizadas en el LC en el tegmento pontino suprimen el sueño MOR. Además, se ha demostrado que la destrucción bilateral de este núcleo perjudica el sueño MOR mientras el sueño NoMOR es usualmente inalterado.

3.- Hay evidencias que muestran que las estructuras responsables del disparo del sueño MOR pertenecen a pequeños grupos de neuronas que contienen NE. Estas estructuras de disparo para el estado MOR son totalmente independientes de las estructuras responsables del sueño NoMOR. Sin embargo, hay algunas relaciones entre el sueño MOR y NoMOR (Jouvet,1972):

a) Tiene que haber un cierto nivel de sueño NoMOR antes de que el sueño MOR pueda aparecer. Esto se demuestra por experimentos que decrecientan selectivamente el 5-HT en el

cerebro (lesiones del **rafé** o inyecciones de **PCPA**). El **sueño MOR** aparece sólo si el **sueño NoMOR** constituye más del **15%** del día. Además hay alguna correlación entre el **sueño NoMOR** y el **5-HT** cerebral, por esto parece que algún mecanismo serotoninérgico actúa como un mecanismo "de primera mano" del **sueño MOR**;

b) Por otra parte, los inhibidores de la **MAO** suprimen fuerte y selectivamente el **sueño MOR**; esto también indica que los metabolitos deaminados de **5-HT** disparan el mecanismo efector del **sueño MOR**

c) Finalmente, otros experimentos neurofarmacológicos muestran que los mecanismos colinérgicos están implicados en el disparo del **sueño MOR** (la **atropina**, una droga anticolinérgica bien conocida, suprime el **sueño MOR**, mientras que la inyección local de **acetilcolina** en la vecindad del **LC** puede disparar al **sueño MOR**).

La secuencia de eventos que conducen al **sueño MOR** puede resumirse como sigue: el mecanismo serotoninérgico "de primera mano" que se localiza en la parte caudal del sistema de **rafé** actúa, probablemente, a través de metabolitos deaminados en mecanismos colinérgicos, los cuales a su vez, pueden disparar el mecanismo final noradrenérgico del **sueño MOR** localizado en el núcleo del **LC**.

Parecía entonces que el núcleo del **rafé** el cual contiene en su mayoría neuronas con **5-HT** interviene directamente en la aparición y mantenimiento del **sueño NoMOR** y en el disparo del **sueño MOR**, y que el **LC** el cual contiene neuronas con **noradrenalina** es necesario para la

aparición y mantenimiento del sueño MOR y por último que la acetilcolina también estaría implicada en el disparo del sueño MOR.

Estos hallazgos llevados a cabo por Jouvet (1972) produjeron el enorme entusiasmo de muchos investigadores los cuales trataron de replicar los hallazgos realizados por este autor, pero contrariamente a lo que ellos esperaban se encontraron con resultados contradictorios o poco estables.

De hecho, una de las cuestiones principales era saber si la supresión del sueño NoMOR resultado de lesiones electrolíticas del rafé involucraba principalmente neuronas serotoninérgicas, como lo indicaban Jouvet y colegas, u otros transmisores del tallo cerebral. Vertes (1990) establece que las lesiones electrolíticas del rafé destruyen neuronas que contienen 5-HT y neuronas que no contienen 5-HT (actualmente se reconoce que la mayoría de las células del rafé no son serotoninérgicas). En el caso de las lesiones del rafé llevadas a cabo por Jouvet y colegas estas eran tan amplias que se extendían lateralmente del rafé a las partes mediales de la FR, incluyendo sin duda neuronas no serotoninérgicas.

Estudios llevados a cabo en animales recién nacidos (Adrien, 1976; Adrien y cols, 1977; Bourgoïn y cols, 1977) o en adultos (Bouhuys y Van Den Hoofdakker, 1977; Juvancz, 1980; Mouret y Coindet, 1980) a los cuales se les practicó lesiones electrolíticas del rafé, no presentaron cambios a largo plazo en el SOL, a pesar de las pronunciadas reducciones en el contenido de 5-HT cerebral.

Estudios llevados a cabo en humanos en los que se administra precursores químicos de la síntesis de 5-HT (como el L-Triftofano o el 5-HTP) arrojan resultados diversos. El L-triftofano posee cualidades sedativas (Oates y Sjoerdsma, 1960), produce lentitud EEG y somnolencia (Greenwood y cols, 1974), así como somnolencia subjetiva reportada por sujetos sanos (Hartmann, 1982). Los efectos de la administración del L-triftofano en la latencia MOR y el tiempo total de sueño MOR han sido variables, reportándose decrementos, incrementos o ninguna modificación. Los hallazgos más consistentes son la capacidad del L-triftofano para incrementar el sueño delta (Cazullo y cols, 1969; Williams y cols, 1969; Griffiths y cols, 1972; Hartmann y cols, 1974; Hartmann y Spinweber, 1979; Schneider, 1981) y el tiempo total de sueño (Cazullo y cols, 1969; Wyatt y cols, 1970; Makipour y cols, 1972; Mendels y Chernick, 1972; Schneider, 1981).

Respecto al 5-HTP, su administración a sujetos normales no tiene efecto en el sueño total (Hartmann, 1970; Wyatt y cols, 1971c; Gillin y cols, 1972b; Zarcone y cols, 1973a; Zarcone y cols, 1973b), aunque a dosis bajas producen incrementos en el sueño MOR (Mandell y cols, 1964; Wyatt y cols, 1971c). Cuando se administra a pacientes, los resultados son diversos: en esquizofrénicos dosis bajas incrementan la cantidad de sueño MOR (Zarcone y cols, 1973b; Murri y cols, 1972) y dosis altas decremantan el sueño MOR y el sueño delta (Dawson y cols, 1974); en pacientes con Síndrome de Down la administración de 5-HTP a bajas dosis provocaron un incremento en la densidad de MORs (Petre-Quadens y DeGreef, 1971); en alcohólicos abstinentes disminución de la fragmentación de los períodos MOR (Zarcone y Hoddes, 1975) y en pacientes con desordenes inusuales de sueño debido a lesiones del SNC, el 5-HTP a bajas dosis provocó un incremento en el tiempo total de sueño y un incremento en el sueño NoMOR,

y a altas dosis un decremento en la latencia de sueño y en el sueño MOR (Fischer-Perroudon y cols, 1974; Guilleminault y cols, 1973).

En el caso de compuestos que inhiben la síntesis de la 5-IIT, inyecciones de PCPA a ratas (Rechtschaffen y cols, 1973) no alteraron el SOL (a diferencia de los reportes iniciales llevados a cabo por Jouvet en gatos). Su administración crónica en gatos (Dement y cols, 1972) produjeron insomnio inicial que duró de 2 a 3 días, sin embargo, el SOL regresó a sus niveles normales a pesar de la reducción permanente de 5-IIT cerebral en un 90 a 95%.

Cuando se administra PCPA a pacientes quienes experimentan pruebas terapéuticas con esta sustancia, se observa que esta disminuye el tiempo total de sueño MOR, así como el número de movimientos oculares por minuto de sueño MOR (densidad MOR) y el número de movimientos oculares durante toda la noche (actividad MOR) (Wyatt, 1972); incrementa el sueño NoMOR, así como el sueño delta (Wyatt, 1972; Chernik y cols, 1973), no observándose un efecto de rebote de sueño MOR después de la supresión de PCPA (a diferencia de muchas drogas que suprimen el sueño MOR). Este patrón -un decremento en el sueño MOR, un incremento en el sueño NoMOR y ninguna modificación en el tiempo total de sueño- fué observado asimismo por Mendelson y cols (1975) después de administrar Metisergida (un bloqueador del receptor de la 5-IIT) a sujetos sanos. Congruente con los resultados anteriores, la administración de Fluoxetina (un inhibidor de la recaptura de 5-IIT) reduce la latencia MOR e incrementa el tiempo total de sueño MOR (Pavel y cols, 1981).

Incompatibles con los estudios en humanos mencionados anteriormente que sugieren que

las drogas que incrementan la actividad serotoninérgica incrementan el sueño MOR y decrecientan el sueño NoMOR (mientras que las drogas que decrecientan el nivel de 5-HT cerebral decrecientan el sueño MOR e incrementan el sueño NoMOR), son las evidencias que indican que las concentraciones de 5-HIAA (sustancia que da una indicación relativa de la actividad serotoninérgica) en el líquido cefaloraquídeo (LCR), son más altas durante el sueño NoMOR que durante la vigilia y el sueño MOR (Wyatt y cols, 1974; Raffaele y cols, 1983); que son inversamente proporcionales al número de movimientos oculares durante el sueño MOR (Benson y cols, 1981) y que los niveles de esta sustancia (así como de la 5-HT) son más altos en pacientes con el Síndrome de Klein-Levin de somnolencia excesiva (Koerger y cols, 1984).

De los experimentos anteriormente citados sobre el Sistema Serotoninérgico podemos concluir que:

1.- A diferencia de los estudios llevados a cabo por Jouvet (1972) que sugieren que la 5-HT es necesaria para el disparo y mantenimiento del sueño NoMOR, experimentos posteriores llevados a cabo en animales y humanos indican que la 5-HT no es necesaria para su ocurrencia. Contrariamente a los resultados obtenidos por este autor, la PCPA administrada a animales no alteró significativamente el sueño NoMOR y en humanos produjo relativos pero significativos incrementos en esta fase de sueño.

2.- Contrariamente a lo anterior, parece ser que el Sistema Serotoninérgico esta relacionado con el disparo y mantenimiento del sueño MOR. Esto se observó con la administración de PCPA en humanos, cuyos efectos más sorprendentes fueron: (a) el sueño MOR permanece disminuido

en tanto la PCPA se administra; y (b) cuando se discontinua la PCPA, el sueño MOR regresa gradualmente a niveles normales, sin evidencia de "rebote".

3.- Aunque la hipótesis serotoninérgica del control del sueño NoMOR parece insostenible en su forma original, la 5-HT puede tener un papel importante, si no en el mantenimiento, si en la inducción del sueño NoMOR.

Ahora resta mencionar evidencias que evalúen el papel de la NA en el sueño MOR.

Los resultados de las lesiones electrolíticas o quirúrgicas en el LC llevadas a cabo por Jouvet y cols en el gato son difíciles de interpretar ya que en este animal las neuronas del complejo coeruleano no son paquetes estrechos, y la lesión podría extenderse a estructuras cercanas, destruyendo igualmente células colinérgicas (Groves y Wilson, 1980 establecen que el LC contiene 2 tipos de células, una de ellas colinérgica) e interrumpiendo fibras de paso conectadas con otras estructuras.

Jones y cols (1977), han puesto en duda las observaciones e interpretaciones de la teoría monoaminérgica propuesta por Jouvet y cols, ya que en el gato la destrucción extensa del LC (69%) disminuye un 85% el contenido de NA cortical, sin suprimir la reaparición del sueño MOR en 48 hrs y recuperando rápidamente sus niveles normales. Concluyendo que el LC no es esencial para la ocurrencia del sueño MOR, aunque puede jugar un papel importante en el control de sus componentes fásicos como las ondas ponto-genículo-occipitales (PGO).

Otra técnica usada en la investigación de la relación entre neuronas del LC y el ciclo sueño-vigilia es el estudio de sus descargas espontáneas por registros unicelulares. Los primeros datos se obtuvieron sólo en el gato (Chu y Bloom, 1974; Hobson y cols, 1975; Sakai, 1980), en esta especie las células NA se entremezclan con células no-NA. En este animal, varias unidades en la región del LC tienden a descargar más rápidamente durante el sueño MOR que durante el SOL. Estas unidades fueron identificadas por histofluorescencia como células NA (Chu y Bloom, 1974).

Otras investigaciones sugieren que muchas, si no es que todas, las células NA en esta región son "apagadoras" del sueño MOR, las cuales detienen su disparo durante este estado (Hobson y cols, 1975; McCarley y Hobson, 1975; Sakai, 1980).

Otro reporte, basado en registros unicelulares de la rata, señala una alta tasa de descargas en vigilia activa, una menor tasa en sueño lento y silencio casi total en el sueño MOR (Aston-Jones y Bloom, 1981).

Asimismo, mediante manipulación farmacológica, se observó que, contrariamente a los hallazgos de Jouvet (1972) después de la administración del IMAO (inhibidor de la monoamina oxidasa, el cual eleva los niveles de NE y 5-HT por la inhibición de su catabolismo) en gatos, dosis altas de fenelzina (60-150mg), tal como isocarboxazida (60mg), mebamazina (15mg) y pargilina (60-100mg) administradas a pacientes deprimidos o narcolépticos durante 10 días, decrementaron marcadamente el sueño MOR (Wyatt y cols, 1971b; Wyatt, 1972). El sueño NoMOR no cambió ni mostró algún incremento compensatorio.

Los antidepresivos tricíclicos (los cuales se piensa que incrementan la actividad noradrenérgica y serotoninérgica por bloquear su recaptura) producen un decremento en el tiempo total de sueño MOR, con algún incremento en el estado 2 del sueño (Dunleavy y cols, 1972). En este estudio -el cual se realizó con sujetos normales-, siguiendo a la discontinuación de los tricíclicos, ocurrió un rebote de sueño MOR, con una duración de 1 mes.

Cuando se administra la AMPT (Alfa-Metil-Paratirosina, un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, la cual decremanta la síntesis de catecolaminas), produce en general un incremento del sueño MOR en la rata (Hartmann y cols, 1971), en el gato (Iskander y Kaebling, 1970., King y Jewett, 1971., Henriksen y Dement, 1972., Stern y Morgane, 1973., Stein y cols, 1974), y en el hombre (Wyatt y cols, 1971a,1972; Vaughan y cols, 1972). En voluntarios sanos la AMPT causa hipersomnía y decremento en la latencia MOR (Gillin y cols, 1984). Se considera que estos datos apoyan la no participación de la actividad CA (catecolaminérgica) cerebral en la producción del sueño MOR.

En algunos estudios, sin embargo, la AMPT no tuvo efectos (Marantz y cols, 1968, Branchey y Kissin, 1970) mientras pocos reportes describen un decremento del sueño MOR en la rata (Torda, 1968) y en el mono (Weitzman y cols, 1969). Los registros de sueño revelan que después de dosis totales de 75 a 150 mg/kg, la producción de sueño MOR aumenta, mientras que disminuye después de dosis altas (Kafi y cols, 1977). Estos resultados muestran que el incremento y decremento de sueño MOR puede obtenerse en el mismo animal dependiendo de la dosis de AMPT.

La inyección intraventricular de 6-Hidroxidopamina (6-OHDA) en el gato resulta en un decremento de sueño MOR dependiente de la dosis, aún si las neuronas 5-Hidroxitriptaminérgicas son protegidas por el tratamiento concomitante con clorimipramina (Laguzzi y cols, 1979). Se ha observado un decremento similar en la rata, seguido de una recuperación gradual cercana a niveles normales después de 8 días (Matsuyama y cols, 1973).

Estudios en humanos con alfa-metildopa (que inhibe la descarboxilasa del ácido aromático-L-amino, el cual participa en la síntesis de NE y 5-HT) no produce cambios en la cantidad total del sueño MOR (Baekeland y Lundwall, 1971). Sin embargo, durante las primeras 3 horas de sueño, el sueño MOR incrementó y el estado 4 del sueño decrementó. Oswald y cols (1966) encontraron que alfa-metildopa no bloquea la habilidad de L-tritofano a acortar la latencia MOR.

De las referencias anteriores sobre el sistema noradrenérgico podemos concluir que:

- 1.- La destrucción extensa del LC en el gato no afecta significativamente el sueño MOR.
- 2.- Las células noradrenérgicas del LC descargan más lentamente durante el sueño MOR comparadas con la actividad de estas células durante la vigilia y el sueño NoMOR.
- 3.- Las drogas que inhiben la síntesis de NE incrementan el sueño MOR mientras que las drogas que elevan sus niveles decremant el sueño MOR.

4.- Por lo tanto, y contrariamente a lo postulado por la teoría monoaminérgica, el LC no es esencial para la ocurrencia del sueño MOR.

Además del mecanismo monoaminérgico descrito anteriormente, existen otros mecanismos de naturaleza Colinérgica implicados en la regulación bioquímica del sueño.

En la síntesis de acetilcolina intervienen como precursores la colina y la acetilcoenzima A. Las principales fuentes de acetilcoenzima A son la glucosa y el citrato. La colina deriva de la serina obtenida de la dieta o del metabolismo proteico.

La enzima colina-acetiltransferasa cataliza la síntesis de acetilcolina. Después de actuar a nivel del receptor colinérgico, la acetilcolina es hidrolizada por la enzima acetilcolinesterasa. Un 35 a 50% de la colina liberada es recaptada por la terminación presináptica para ser reutilizada en la síntesis de acetilcolina.

Las acciones de la acetilcolina están vinculadas a su interacción con subtipos de receptores denominados muscarínicos y nicotínicos. Si bien ambos tipos de receptores se encuentran a nivel central, existe un marcado predominio de los receptores muscarínicos.

Desde el punto de vista funcional los receptores muscarínicos se han subdividido en M1- excitatorio y M2- inhibitorio. La activación del receptor M1 se acompaña de la unión de la molécula de fosfatidilinositol y cierre de los canales de potasio. En cambio la estimulación del receptor M2 es seguida por la inhibición GTP-dependiente de la adenilato ciclasa y apertura de

los canales de potasio.

Las neuronas colinérgicas se integran en los siguientes grupos: a) neuronas intrínsecas del neocórtico y de la corteza cerebral. La innervación colinérgica del estriado (núcleo caudado y putamen) está constituida por interneuronas de proyección local. La corteza cerebral contiene también neuronas colinérgicas intrínsecas colocalizadas junto con el péptido intestinal vasoactivo (VIP); b) núcleos motores del tronco encefálico y del asta anterior de la médula espinal (motoneuronas tipo alfa); y c) neuronas pontomesencefálicas y del cerebro basal anterior con proyección ascendente.

Las neuronas colinérgicas se reúnen en 6 subgrupos: Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6. Los grupos neuronales Ch1 al Ch4 se proyectan al neocórtico, al sistema límbico y a estructuras olfatorias. A su vez, las neuronas de los grupos Ch5 y Ch6 proveen al tálamo de innervación colinérgica.

Los estudios con animales han mostrado que la acetilcolina intracerebral o los agonistas colinérgicos pueden inducir estados similares al sueño MOR. Los trabajos pioneros de Hernández-Peón y cols (1963, 1967), mostraron que cristales de acetilcolina colocados en el cerebro medio límbico y en el cerebro anterior del gato inducen sueño MOR.

Hernández-Peón (1965) concluyó que en el cerebro existe un sistema inductor de sueño, con dos componentes: una porción descendente localizada en los circuitos límbicos del cerebro medio y que recibe vías corticofugas y posiblemente proyecciones talámicas y una porción

ascendente originada en la médula espinal y que recorre el bulbo raquídeo y la protuberancia que converge con la primera en el mesencefalo. Ambas porciones al ser activadas por mecanismos dependientes de la acetilcolina, producirían una inhibición directa del sistema reticular mesodiencefálico responsable de la vigilancia.

Los trabajos de Hernández-Peón fueron criticados en el sentido de que el estado que se produce por la aplicación tópica de cristales de acetilcolina se asemejan más a la depresión posttraumática que al sueño fisiológico. No obstante abrieron un camino muy interesante, el de la producción activa de depresión de la FR, ya no por la administración de fármacos anestésicos, sino a través de un neurotransmisor que aparece normalmente en el SNC como es la acetilcolina (Fernández-Guardiola, 1978).

Experimentos posteriores han demostrado que lo que observaba Hernández-Peón era en realidad una transición directa desde la vigilia al sueño MOR. Así la aplicación de agonistas de la acetilcolina, como el carbacol y la oxotremorina, directamente en la protuberancia incluyendo el área tegmental gigantocelular, en animales despiertos, produce la aparición súbita de sueño MOR de muy larga duración (hasta 1 hora) (George y cols, 1964; Baxter, 1969; Amatruda, 1975).

La administración sistemática de atropina (droga anticolinérgica) (Jouvet, 1969) y la administración intraventricular de hemicholinium-3 (Hazra, 1970) reducen el sueño MOR. Se sabe que la acetilcolina es liberada de la corteza cerebral de los gatos a una tasa muy alta durante sueño MOR comparado con el SOL (Jasper y Tessier, 1971) y que la fisestigmina

(agonista colinérgico) induce sueño MOR en el gato pontino (Jouvet, 1969).

Más recientemente una serie de estudios que emplean la microinyección de neostigmina (un inhibidor de la acetilcolinesterasa) han ayudado a definir el papel colinérgico en la generación de sueño MOR en el gato (Baghdoyan, McCarley y Hobson, 1985). Así, la inyección de neostigmina dentro de la FR pontina induce estados parecidos al sueño MOR, mientras que la inyección dentro de la FR medular o del cerebro medio parecen suprimir este estado. La cantidad y la latencia del sueño MOR pueden alterarse por la inyección en varios sitios de la FR pontina. En sitios diferentes, pueden inducirse distintos componentes del sueño MOR, por ejemplo, las ondas PGO o los movimientos oculares. Estos estudios sugieren que lo que se observa como sueño MOR es el resultado de una orquestación compleja de diversos procesos fisiológicos, en los cuales el sistema Colinérgico desempeña un papel importante. Estas observaciones son consistentes con el modelo de la interacción recíproca para la regulación del sueño (Hobson y cols, 1975; Hobson y cols, 1986).

Las evidencias acerca de la influencia del sistema colinérgico sugieren que éste facilita el sueño MOR. Sagales y cols (1969) reportan que la escopolamina decremента el sueño MOR en sujetos normales, aunque el tiempo total de sueño permanece sin cambios. La Methscopolamina la cual no atraviesa la barrera sanguínea cerebral, no tiene efecto en el sueño (Sagales y cols, 1969). Toyoda y cols (1966) observaron que la atropina decremента el sueño MOR en las primeras 2 hrs de sueño e incrementa la latencia MOR.

En contraste con los agentes anticolinérgicos, las anticolinesterasas (que incrementan la

acetilcolina al inhibir su metabolismo) incrementan el sueño MOR. Estos agentes se han relacionado con pesadillas e incremento de las ensoñaciones

(Holmes y Gaon, 1956; Grob y Harvey, 1958). Se ha reportado que los trabajadores industriales expuestos a organofosfatos, los cuales tienen propiedades anticolinesterasas, tienen amplios períodos MOR de comienzo particularmente rápido (Stoyva y Metcalf, 1968).

Sitaram y cols (1976, 1977, 1982) demostraron que la fisostigmina o la arecolina (agonistas colinérgicos), inducen sueño MOR en sujetos normales si se administran durante el primer o segundo período NoMOR. Este fué un efecto dependiente del tiempo, con una acción más potente cuando se aplicaron 35 min (comparado con 5 min) después del comienzo del sueño. La dosis de fisostigmina (0.5 mg) puede con frecuencia producir activaciones cuando se administra en el segundo período NoMOR. Una dosis baja (0.25 mg) puede inducir períodos MOR en ese tiempo. Esto puede significar que la sensibilidad a los efectos colinérgicos cambia a través del sueño. Estos compuestos parecen conducir a períodos MOR sin alterar su duración. De manera semejante, una hora de goteo lento de fisostigmina no cambia la duración del sueño MOR (Gillin y cols, 1978b). Esto sugiere que la inducción y el mantenimiento del sueño MOR se regulan por separado.

Jones (1991) señala que las células colinérgicas del tegmento ponto-mesencefálico dorsolateral, inervan a la totalidad de la FR del tallo cerebral, lo cual puede ser crítico en la generación del sueño MOR. Además sus principales proyecciones ascendentes dentro del tálamo, incluyendo el geniculado lateral, pueden explicar como los eventos fásicos del sueño MOR (como las espigas PGO) y la activación tónica son comunicados en parte a la corteza cerebral.

Por último, sus proyecciones descendentes a través del tegmento pontino dorsolateral caudal y la FR medular medial pueden estar involucrados en el inicio de la inhibición sensoriomotora.

Asimismo, Jones (1991) establece que aunque las neuronas colinérgicas pontomesencefálicas juegan un papel muy importante en la generación del sueño MOR, este papel puede ser condicionado a la inactividad simultánea de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, lo cual es mediado por neuronas locales que contienen GABA a través del ciclo de sueño.

Respecto a la participación del sistema colinérgico en la regulación del sueño MOR, podemos concluir que hay suficientes evidencias que señalan que este neurotransmisor es esencial en el disparo del sueño MOR, así como en la producción de los eventos fásicos de esta fase de sueño, aunque su implicación en el mantenimiento o duración del sueño MOR aún no ha sido esclarecida.

En la actualidad no se ha propuesto una teoría completa de los neurotransmisores involucrados en la regulación del sueño. Los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos representan solo el 1% de las conexiones sinápticas cerebrales. Es probable entonces que una explicación más completa de los mecanismos reguladores del sueño deba incluir a otros sistemas neurotransmisores poco estudiados o aún no reconocidos.

1.4. NEUROENDOCRINOLOGÍA Y SUEÑO.

En los últimos años, se ha propuesto la posible relación de la liberación de varias hormonas y el sueño, básicamente de las hormonas secretadas por las glándulas pituitaria y pineal. La naturaleza de esta relación varía según la hormona. Algunas parecen estar asociadas con un estado electroencefalográfico específico del sueño, otras al ciclo MOR-NoMOR o al ciclo sueño-vigilia. En algunos casos la naturaleza de la relación varía con la edad y el sexo. Pero, en particular, estos estudios revelan que las hormonas de la pituitaria anterior se secretan de manera episódica y pulsátil, cada una con un patrón de liberación nocturno específico en adultos normales (Rubin y cols, 1974., Rubin y Poland, 1976).

Regularmente las descripciones de esta liberación episódica así como de la relación de la secreción hormonal con el sueño se basan en datos obtenidos de muestras plasmáticas, y la aplicación de métodos de radioinmunoanálisis para la determinación de estos niveles plasmáticos (Yalow, 1978), la técnica que más ha contribuido a la acumulación de datos sobre dicha materia.

Como señalan Mendelson y cols (1977), se requieren diversos estudios para caracterizar la relación de una hormona con el sueño. Estos incluyen:

- 1.- Estudios de 24 horas con muestras de sangre repetidas a fin de determinar si ocurre un ritmo circadiano y/o ultradiano.
- 2.- Estudios de retraso del comienzo del sueño y ciclo sueño-vigilia invertido.

3.- Estudios de secreción hormonal bajo condiciones de luz constante y en sujetos ciegos, para determinar si la secreción se relaciona con el ciclo luz-oscuridad.

4.- Estudios de privación de sueño y ciclos de sueño-vigilia modificados.

5.- Análisis de la relación de niveles hormonales con estados específicos del sueño.

6.- Determinación de si la secreción de una hormona relacionada con el sueño puede regularse por un segundo sistema relacionado a su vez con el sueño.

7.- Manipulación farmacológica de la secreción relacionada con el sueño.

8.- Estudios para determinar qué efectos tiene la administración de hormonas en la ocurrencia de los estados del sueño.

Pero, antes de describir la relación entre una hormona particular y el sueño, es necesario mencionar algunos conceptos básicos de las dos glándulas endocrinológicamente más importantes: la glándula pituitaria y la glándula pineal.

Estas dos glándulas son anatómicamente contiguas y están fisiológicamente involucradas con el SNC. La glándula pituitaria es una pequeña estructura la cual descansa en la silla turca, una cavidad en el hueso esfenoides del cráneo. Está unida por el pedúnculo pituitario a la superficie ventral del diencéfalo, posterior al quiasma óptico. Se divide en la adenohipófisis (o pituitaria anterior) y la neurohipófisis (o pituitaria posterior). Se sabe que la adenohipófisis libera las siguientes hormonas proteicas: hormona de crecimiento (GH), hormona adrenocorticotrofica (ACTH), prolactina (PRL), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona estimulante de los melanocitos (MSH). La neurohipófisis secreta dos hormonas, vasopresina (u hormona antidiurética) y oxitocina.

La secreción de la adenohipófisis esta regulada por dos mecanismos. El primero es el control de circuito o lazo abierto, el cual se refiere a una regulación de la adenohipófisis por la estimulación del SNC. Está mediado por factores de liberación o inhibición que son llevados del hipotálamo a la pituitaria por vasos sanguíneos portales. Se han identificado siete de tales sustancias: factor liberador de la somatotropina, factor inhibidor de la somatotropina (somatostatina), factor liberador de la corticotropina, factor liberador de la prolactina, factor inhibidor de la prolactina, hormona liberadora de la tirotropina y factor liberador de la hormona luteinizante. Varias vías neurales en el hipotálamo están mediadas por aminas biogénicas, particularmente la 5-HT, NE y DA. Se piensa que estas sustancias están involucradas en los mecanismos que regulan los estados del sueño (Jouvet, 1972). Por lo anterior, el ciclo sueño-vigilia podría estar influenciado por los mismos neurotransmisores que regulan la secreción de las hormonas pituitarias.

El segundo tipo de control de la secreción de la adenohipófisis es el mecanismo de circuito o lazo cerrado, regulado por un sistema de retroalimentación negativa sensible a los niveles de hormona circulante.

La neurohipófisis se deriva embriológicamente de tejido nervioso. Las células peptidérgicas en el hipotálamo sintetizan vasopresina y oxitocina, transportando estas hormonas a la neurohipófisis y liberándolas en la sangre. La señal de liberación de la vasopresina se deriva de células sensibles a la osmolaridad sanguínea, localizadas en el hipotálamo, y de células sensibles a la distensión, localizadas en el atrium derecho del corazón y de otros sitios. Estas últimas células mandan fibras al cerebro vía nervios vagales. La secreción de oxitocina se induce

por la lactancia y la estimulación del cervix y la vagina.

La glándula pineal es una pequeña estructura cónica situada en el dorso del diencéfalo, proyectándose hacia atrás sobre el tectum de la mitad cerebral. En vertebrados inferiores esta contiene células que son directamente sensibles a la luz. En humanos este no es el caso, pero la secreción de la hormona melatonina, es influenciada por la cantidad de luz mediante vías neurales de la retina. La glándula pineal está bañada por el líquido cefalorraquídeo (LCR), y no es claro si la melatonina se libera a la sangre, al LCR o a ambos.

A continuación se mencionan algunas evidencias que describen la relación entre las hormonas secretadas por la glándula pituitaria y el sueño.

Hormona de Crecimiento (GH). Entre las primeras evidencias que señalan la relación entre la GH y el sueño se encuentra el trabajo de Takahashi y cols (1968). Tales autores establecieron que, en sujetos normales, durante las primeras horas del sueño ocurría de manera paralela una mayor liberación de esta hormona en el plasma, especialmente durante los episodios iniciales del SOL 3 y 4. Parker y cols, (1969) obtuvieron resultados similares en su investigación.

Por medio de la inversión del ciclo sueño-vigilia, se ha demostrado que los picos más altos de liberación de GH dependen del desarrollo del sueño y no de un ritmo circadiano independiente (Sassin y cols, 1969).

Pero existe el problema de si la liberación de GH durante el sueño se relaciona con el

comienzo del sueño o con el SOL, ya que el SOL tiene un mayor porcentaje de ocurrencia en la primera mitad del sueño. Por ello, Sassin y cols (1969) y Karacan y cols (1975) examinaron los picos de la GH que ocurrían más tarde en el sueño, cuando el SOL es poco común. En términos generales, ambos grupos encontraron una mayor relación de los picos de GH en el SOL, independientemente de la hora del sueño, por lo cual descartaron la vinculación de tal liberación con el comienzo del sueño. Asimismo, varios autores sugieren que la secreción de GH no se relaciona con las cantidades totales de SOL, sino con el comienzo de este estado del sueño (Weitzman y cols, 1974., Pawel y cols, 1972., Othmer y cols, 1974).

El patrón de liberación de la GH durante el sueño cambia con la edad (Finkelstein y cols, 1972). En los primeros meses de vida, los niveles plasmáticos de GH no muestran diferencia entre el sueño o la vigilia y no hay diferencia entre el "sueño quieto" y el "sueño activo" (Shaywitz y cols, 1971). Después del tercer mes de vida, los niveles de esta hormona durante la vigilia bajan considerablemente y son significativamente menores que los niveles durante el sueño (Vigneri y D'Agata, 1971). Los niños antes de la pubertad secretan GH durante el sueño y en menor cantidad durante el estado de vigilia (Finkelstein y cols, 1972., Illig y cols, 1971). Durante la adolescencia, la secreción relacionada con el sueño incrementa gradualmente así como la secreción durante el día. Los adultos jóvenes tienen una secreción relacionada con el sueño un poco menor que los adolescentes, mientras que en los ancianos la secreción relacionada con el sueño disminuye de manera gradual (Finkelstein y cols, 1972., Carlson y cols, 1972).

La relación entre la secreción de GH y el sueño MOR no es clara. Estudios que evalúan la secreción de GH durante privación de sueño MOR han observado incrementos (Daughaday

y cols, 1969) o ningún cambio (Honda y cols, 1969). Sassin (1977) establece que aunque la secreción de GH ocurre ocasionalmente en el sueño MOR, este estado parece inhibir su liberación.

Asimismo, con el objeto de revelar el papel de la GH en el sueño MOR varios estudios han administrado GH durante el sueño. Drucker-Colin y cols (1975) y Stern y cols (1975) observaron que la administración de esta hormona a ratas y gatos incrementa el sueño MOR. Este hallazgo es confirmado por Mendelson y cols (1981) pero en humanos.

Si como lo sugieren los estudios anteriores, la GH juega un papel importante en el sueño MOR, entonces podría esperarse que la ausencia de GH pudiera conducir a una marcada disminución del sueño MOR. Spies y cols (1970) reportaron que conejos ovariectomizados e hipofisectomizados tenían una reducción de 20-45% en el sueño MOR comparados con conejos ovariectomizados con la glándula pituitaria intacta. De manera similar, Stern y Morgane (1977) registraron los patrones de sueño-vigilia de ratas macho normales y ratas hipofisectomizadas encontrando en las segundas una reducción significativa en el porcentaje del sueño MOR, además de que la distribución de los intervalos de los episodios MOR fueron considerablemente diferentes. Por lo tanto, tales autores concluyen que, aparentemente, la ausencia de factores pituitarios se relaciona con un acortamiento y fragmentación de los periodos MOR, aunque el tiempo total de sueño MOR no se reduce drásticamente. Por lo tanto, la presencia de niveles plasmáticos altos de GH puede ser un factor suficiente, pero no necesario para la ocurrencia del sueño MOR. En la ausencia de GH, otro estímulo fisiológico no identificado podría continuar promoviendo la ocurrencia de periodos MOR.

Por último, existe una relación ontogénica entre la secreción de GH y sueño MOR, ya que los infantes tienen altas cantidades de ambos mientras los ancianos tienen bajas cantidades de los mismos.

Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH). Se reconoce, desde hace tiempo, que el cortisol, secretado en respuesta a la ACTH de la pituitaria, posee un ciclo circadiano. Weitzman y cols (1966) encontraron que la elevación de 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) durante la última mitad del período de sueño nocturno no era una elevación gradual uniforme, sino más bien una serie de elevaciones de picos episódicos. Así también, los niveles de cortisol en la sangre son más bajos en las horas iniciales del sueño (1:00-3:00 A.M) y más altos de las 4:00-8:00 A.M (Hellman y cols. 1970., Weitzman y cols, 1971).

La ACTH es más baja pocas horas antes y después del comienzo del sueño, incrementando después de 3 a 4 horas del sueño, para alcanzar su nivel más alto después del despertar (Liddle, 1974., Gallagher y cols, 1973., Berson y Yalow, 1968).

Aunque se ha especulado que estos episodios nocturnos de secreción plasmática de cortisol pueden estar relacionados con el ciclo sueño-vigilia, el ciclo MOR-NoMOR o el ciclo luz-oscuridad, los estudios no apoyan una relación perfecta entre estos episodios de secreción y el sueño.

Los estudios que han empleado técnicas de privación de sueño, inversión del ciclo sueño-vigilia, alargamiento o acortamiento del tiempo de sueño y vigilia refieren poca solidez

a la relación entre la secreción de cortisol u otro esteroide de la corteza suprarrenal y el ciclo sueño-vigilia.

Poland y cols (1972) señalaron que un ritmo diurno urinario de 17-OHCS persiste a pesar de 205 horas de privación de sueño.

Weitzman y cols (1970) investigaron el efecto de la inversión del ciclo sueño-vigilia en el patrón de secreción de cortisol. Ellos encontraron un retraso de 1 a 3 semanas antes de que ocurriera la inversión del ritmo circadiano de cortisol. Siguiendo a la inversión de sueño-vigilia, se observó el patrón característico de una serie de elevaciones plasmáticas de cortisol durante la última parte del período de sueño interrumpido. Ocurrió un retraso significativo en el restablecimiento del patrón circadiano de 17-OHCS, y se disociaron los patrones de sueño y los niveles plasmáticos de cortisol después de esta manipulación.

Weitzman y cols (1974) llevaron a cabo otro estudio del efecto de ciclos sueño-vigilia de 3 horas (1 hora de sueño seguido por dos horas de vigilia) en los niveles de cortisol plasmático. Ellos encontraron que, a pesar de las modificaciones en los estados del sueño (alteración de la distribución y la cantidad del sueño MOR y de los estados 3 y 4 -aunque estos últimos en menor proporción-) el patrón temporal de los episodios de secreción de cortisol demostraron una persistencia en la periodicidad de 24 horas para todos los sujetos durante la condición ultradiana. Esto muestra que el ciclo circadiano de liberación plasmática de corticosteroides es independiente del ciclo circadiano sueño-vigilia.

La relación de los corticosteroides con el ciclo luz-oscuridad fué estudiado por Krieger y cols (1969). Tales autores mostraron que el ritmo plasmático del 11-hidroxycorticosteroide persistía en humanos bajo luz constante por 21 días. Bodenheimer y cols (1973) encontraron que los humanos ciegos mostraban algunas irregularidades en el ritmo de los corticosteroides, aunque persistió la característica de tener incrementos al final del sueño y al comienzo del despertar.

Weitzman y cols (1972) estudiando a un grupo de 7 sujetos humanos ciegos, encontraron que el cortisol fué secretado episódicamente en todos lo sujetos, 5 tenían un patrón circadiano bien definitivo (baja concentración en la noche y alta en la mañana) mientras dos sujetos tenían un patrón atípico y no demostraban claramente un ritmo de 24 horas.

Weitzman y cols (1975) estudiaron los patrones de sueño y el cortisol plasmático de pilotos jóvenes bajo el efecto de cambios prolongados en la proporción de luz y oscuridad medioambiental durante estaciones extremas en el curso del año polar. Encontraron un pequeño pero significativo incremento en las concentraciones plasmáticas promedio de cortisol en las estaciones de otoño-invierno comparadas con las de primavera y verano. Sin embargo, no hay diferencia en la curva circadiana del patrón hormonal de cortisol. Así, parece que el nivel de corticosteroides secretados en el plasma no tiene una relación estrecha con el ciclo luz-oscuridad.

Respecto a la vinculación de los corticosteroides con estados específicos del sueño, se sabe que los niveles plasmáticos de cortisol son normalmente más altos después de varias horas de sueño, cuando el sueño MOR es más frecuente (Mendelson y cols, 1977).

Mandell y Mandell (1969) reportaron que todos los episodios de MOR en 4 sujetos normales se asociaron con elevaciones de 17-OHCS urinario. Hellman y cols (1970) encontraron que en un sujeto los tres picos plasmáticos de cortisol que ocurrían en el sueño estaban sobrepuestos a los episodios MOR, y como de 4 a 5 en un segundo sujeto. Rubin y cols (1969) monitorearon los estados de sueño y el 17-OHCS urinario en sujetos quienes recibieron glutetimida, y encontraron que la secreción se relaciona de manera más estrecha con los eventos fásicos (densidad de movimientos oculares) que con el porcentaje de sueño MOR. Gillin y cols (1972a, 1974) y Krieger y Gewirtz (1974) observaron que la administración de prednisona, ACTH o cortisol modifica el sueño MOR. Sin embargo, los hallazgos de Weitzman y cols (1968, 1974) muestran poco apoyo a tal relación, ya que los episodios de sueño MOR durante el día se acompañan de un nivel muy bajo de cortisol, y el ciclo circadiano de cortisol no cambió a pesar de la disminución significativa de MOR.

Prolactina (PRL). La prolactina tiene efectos en el crecimiento de los senos, el desarrollo y la lactancia, participando en algunas funciones metabólicas como la retención de nitrógeno, el antagonismo de la insulina y la lipólisis. Además, interviene en la conducta maternal en animales y puede tener algunos efectos en el metabolismo de la sal y el agua en humanos y en animales inferiores (Sassin, 1977).

Hay evidencia de que las catecolaminas inhiben la liberación de PRL (Meites y cols, 1972, Shaar y Clemens, 1974). El papel del sistema serotoninérgico es menos claro. Aunque Coppola (1971) y Talwalker y cols (1963) no encontraron alguna influencia de la 5-HT sobre la liberación de prolactina, Kamberi y cols (1971) demostraron que su inyección intraventricular

aumentó la prolactina plasmática en ratas, como la inyección intraperitoneal de 5-HTP. Asimismo, McIndoe y Turkington (1973) observaron que una infusión intravenosa de L-triptofano se asoció con un aumento de la prolactina en humanos, y que este efecto se atenuó por el pretratamiento con metisergida.

Los estudios de 24hrs de la concentración de prolactina plasmática revelan que esta hormona se libera de manera episódica con concentraciones medibles en el plasma a cualquier hora (Sassin y cols, 1972). Poco tiempo después del comienzo del sueño, ocurren una serie de episodios de secreción de prolactina, observándose las más altas concentraciones durante las horas iniciales de la mañana, seguidas por un precipitado descenso después de que el sueño termina. Los estudios de sueño invertido demuestran que este aumento en la secreción de prolactina es dependiente del sueño, parecido a la hormona de crecimiento, y no relacionado con el tiempo del reloj (Sassin y cols, 1973).

Los niveles de prolactina son algo más altos en mujeres no embarazadas que en hombres y más alta en mujeres embarazadas, estas últimas tienen un patrón circadiano más pequeño de concentraciones hormonales en la sangre (Nokin y cols, 1972).

Sin embargo, resta por determinar si los episodios de secreción de la prolactina durante el sueño se relacionan con alguna fase específica de este. Parker y cols (1974) encontraron que los niveles mínimos de secreción de prolactina se relacionan con el sueño MOR, y los picos de concentración hormonal con el sueño NoMOR. En contraste, Rubin y cols (1978) encontraron un ritmo de 90-105 min de secreción de prolactina durante el sueño de adultos sanos, sin

encontrar una relación entre este ritmo y los episodios MOR o NoMOR del sueño. De la misma manera, Mendelson y cols (1975) no observaron el patrón de secreción MOR-NoMOR que Parker y cols (1974) habían descrito.

Por lo anterior, parece ser que la secreción plasmática de prolactina también tiene una relación estrecha con el ciclo sueño-vigilia, pero no con el ciclo MOR-NoMOR a pesar de que la 5-HT se asocia con su liberación.

Hormona Luteinizante (LH) y Hormona Folículo Estimulante (FSH). En la actualidad es claro el patrón pulsátil de la FSH y la LH (Yen y cols, 1972). Se establece que, la hormona liberadora de LH y FSH son la misma molécula, pero, la disparidad en la liberación de estas dos hormonas puede ser explicado por el efecto diferencial de la pituitaria a los esteroides gonadales.

Aunque es apoyado este patrón pulsátil, no se ha podido comprobar la relación de FSH y LH a los patrones del sueño sobre todo en niños y adultos, a excepción de los niños y niñas en la pubertad.

Boyar y cols (1972a) estudiaron a niños y niñas en la pre-pubertad y en la pubertad, así como a hombres adultos, y encontraron que en todos los sujetos en la pubertad existe un incremento en la secreción de LH asociada con el sueño. Asimismo, los episodios de secreción de LH correspondieron al número de ciclos de sueño NoMOR y MOR. En contraste, los niños en la prepubertad y los hombres adultos no mostraron diferencias entre las concentraciones

medias de LH durante el sueño y la vigilia.

Asimismo, la relación entre la secreción de LH y el sueño en adolescentes fué demostrada por Kapen y cols (1974a) mediante la inversión del ciclo sueño-vigilia y el retraso del comienzo del sueño. En este reporte la secreción de LH se incrementó durante el período de sueño durante el día, aunque las concentraciones plasmáticas de vigilia nocturna fueron más altas que en vigilia durante el día. Lo anterior establece que la inversión aguda del ciclo sueño-vigilia no elimina completamente el incremento en la secreción de LH en la noche en sujetos en la pubertad. También fué observado una relación de LH con los estados del sueño, en el que la secreción de LH comienza con sueño NoMOR y caé durante sueño MOR. Boyar y cols (1974) señalan que, en niños en esta etapa de desarrollo hay un marcado incremento de la secreción de testosterona durante el sueño el cual es dependiente del incremento en la secreción de LH. Esta relación de secreción LH-T cambia con el retraso del comienzo del sueño y con la inversión del ciclo sueño-vigilia.

Boyar y cols (1972b) observaron que la secreción de LH y FSH en hombres adultos no se relaciona con el sueño; encontrando variabilidad intra e intersujeto a pesar de que la secreción de LH es episódica. Asimismo, Bodenheimer y cols (1973), utilizando como sujetos a hombres invidentes y videntes, demostraron que la secreción de LH y FSH no depende del ciclo luz-oscuridad.

Respecto a la relación de la secreción de LH con otras hormonas, algunos autores afirman que LH y PRL influyen en la liberación nocturna de testosterona (Rubin y cols, 1975).

mientras otros establecen lo contrario (De Lacerda y cols, 1973; Alford y cols 1973b). Asimismo parece sólida la proposición de que LH y FSH no tienen un ritmo circadiano (Rubin y cols, 1975., De Lacerda y cols, 1973, Bodenheimer y cols, 1973 y Alford y cols, 1973b).

Contrariamente a los resultados anteriormente descritos, Rubin y cols (1971) establecieron un modesto pero significativo incremento de LH durante sueño MOR en hombres adultos. Este hallazgo es apoyado por Clemens y cols (1972), los cuales observaron en ratas un incremento de LH en el sueño MOR comparado con los otros dos estados (vigilia y SOL). Concluyendo que los niveles sanguíneos de LH son en parte controlados por mecanismos que participan en el control del ciclo sueño-vigilia. Asimismo, Peder y cols (1989) privando de sueño MOR a ratas castradas encontraron que tanto el plasma de LH como de la FSH disminuyó, esperando (si las ratas no hubieran sido decapitadas), un aumento posterior de LH en el rebote del sueño MOR.

Por último, el estudio de la relación entre la secreción de LH y FSH y los patrones de sueño en mujeres adultas es complicado, debido a las fluctuaciones de estas hormonas durante el ciclo menstrual. Siguiendo a la menstruación, la concentración de LH en el plasma se eleva progresivamente hasta la ovulación, que es cuando el "surgimiento de LH" ocurre, observándose los valores plasmáticos más altos del ciclo menstrual. Durante la fase lútea, la concentración de LH decrementa, manteniendo estos valores durante la menstruación (Ross y cols, 1970).

Naftolin y cols, (1973) y Alford y cols (1973b) reportan que no existe una correlación significativa entre la secreción de LH y FSH y los patrones de sueño en mujeres adultas, indicando que los niveles más altos de estas hormonas ocurren durante la mañana. Kapen y cols

(1973) reportaron un decremento en la concentración de LH en el plasma durante las primeras horas del período del sueño, en el cual como se sabe, es más frecuente el SOL. Esto concuerda con los datos obtenidos de Clemens y cols (1972), que establecen que el SOL parece inhibir la secreción de la LH. En un estudio posterior, Kapen y cols (1974b) observaron que la concentración de LH también decreció al inicio del sueño en la mañana después de invertir el ciclo sueño-vigilia en mujeres durante la fase folicular temprana.

Hormona estimulante de la Tiroides (TSH). La hormona estimulante de la tiroides es una glicoproteína, la cual estimula el crecimiento y la vascularidad de la glándula tiroides e incrementa la iodotirosina, la formación de iodotironina y la liberación de triiodotironina (T3). Se cree que la liberación de TSH esta controlada por retroalimentación negativa desde los niveles circulantes de hormonas tiroideas, y por la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) del hipotálamo (Reichlin, 1974).

Debido a las rápidas fluctuaciones de la concentración de TSH durante el día, las investigaciones acerca del ciclo de esta hormona han producido resultados diversos. En general, los reportes indican un incremento de TSH antes del comienzo del sueño (8:00-11:00 PM). Los valores pico ocurren de 10:00 a 3:00 AM (Alford y cols, 1973a) o de 4:00 a 6:00 AM (Vanhaelst y cols, 1972). Además de presentar un ritmo diurno, la TSH parece liberarse episódicamente con un ritmo ultradiano de 1 a 3 horas (Alford y cols, 1973a., Vanhaelst y cols, 1972 y 1973., Weeke, 1973., Patel y cols, 1972).

En la actualidad hay pocas evidencias que fundamenten la relación entre la liberación

plasmática de TSH y el ciclo sueño-vigilia o el ciclo de sueño MOR-NoMOR. Patel y cols (1972) encontraron una relación positiva entre el ciclo sueño-vigilia y la liberación de TSH. Notaron que cuando 3 sujetos tomaron una siesta diurna, hubo un incremento en TSH en dos casos.

En el caso del ciclo MOR-NoMOR, Alford y cols (1973a) encontraron una correlación positiva entre los niveles de TSH y la vigilia así como el SOL y una correlación negativa con la fase 1 y 2 y el sueño MOR. Johns y cols (1975) midieron el índice de Tiroxina Libre (FTI) de muestras plasmáticas tomadas de sujetos normales antes de dormir, al despertar, y a la mitad del día, y encontraron que el FTI tomado sólo antes de dormir variaba directamente con la cantidad subsecuente de sueño delta, e inversamente con la cantidad de sueño MOR. Los autores sugieren que la relación de la función tiroidea es indirecta, posiblemente mediada por efectos ocasionados por el metabolismo de las aminas biógenas.

Otro estudio (Solis y cols, 1978) comparó el efecto de las anfetaminas con el de la TRH y T3 sobre el sueño de sujetos normales. La TRH, como la anfetamina, disminuyó el tiempo total de sueño e incrementó los períodos de vigilia en el transcurso de la noche. La fase 4 del sueño fué disminuida por ambas sustancias en un 50 por ciento. Por el contrario la T3 disminuyó el tiempo de vigilia y aumentó el tiempo de sueño total. El efecto normalizador de la T3 sobre el sueño ya había sido descrito en parte por Dunleavy y cols (1974).

Asimismo, Calvo y cols (1976) estudiaron la acción de la TRH en el sueño del gato, durante 24 hrs, y encontraron que este factor liberador posee efectos centrales a través de la

activación de circuitos CA.

Por lo tanto, contrario a algunos datos previos sobre la relación de la TSH y el sueño, los obtenidos por Solis y cols (1978), Calvo y cols (1976) y Dunleavy y cols (1974) parecen apoyar la hipótesis de que la TRH y las hormonas tiroideas pueden jugar un papel importante en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

Vasopresina (Hormona antidiurética ADH). La hormona antidiurética (ADH) es secretada de la glándula pituitaria posterior en respuesta a cambios en el volumen y osmolaridad sanguínea. Su acción principal es incrementar la permeabilidad al agua y la urea en las células tubulares de los ductos del riñón, resultando en un incremento en la relación de agua y una concentración mayor de orina.

Otra hormona importante en la regulación de la función del riñón es la aldosterona. Es un esteroide secretado por la glándula adrenal el cual incrementa la reabsorción de sodio, y por lo tanto, de agua por los riñones. Esta secreción se relaciona con cambios en la perfusión del flujo renal debido a la variación de presión y volumen sanguíneo. La perfusión decremada resulta en la liberación de renina, la cual convierte un sustrato circulante en angiotensina. Esta estimula la liberación de aldosterona. Se piensa que el efecto final de la aldosterona es un decremento isosmótico en el volumen urinario, mientras la ADH disminuye el volumen pero resulta en una orina más concentrada.

Respecto a la secreción de ADH durante el sueño, Mandell y cols (1966) y Mandell y

Mandell (1969) reportaron que en 7 pacientes urológicos, el volumen urinario decreció y la osmolaridad incrementó en asociación con los episodios de sueño MOR. Especularon que esto es debido a la secreción periódica de ADH durante el sueño MOR. Similarmente **Bailey y cols (1971)** encontraron que el sodio, potasio y cloro (Cl⁻) urinarios incrementaron durante el sueño MOR.

A diferencia de los hallazgos anteriores **Rubin y cols (1975,1978)** no encontraron una relación entre los estados de sueño y los episodios de secreción de vasopresina, medidas directamente por radioinmunoanálisis en hombres adultos jóvenes normales, para concluir que un mecanismo hormonal intrarenal puede desempeñar un papel en la relación del sueño MOR y los decrementos de flujo urinario. Otra alternativa es que la inervación simpática directa de la vascularidad intrarenal puede alterar la hemodinámica renal, de manera que flujo urinario disminuye durante el sueño MOR. Por otro lado, **Rubin y cols (1978)** encontraron que la aldosterona se incrementa durante el sueño MOR.

A continuación describimos una hormona secretada por la glándula pineal: la melatonina, y su relación con el sueño.

La melatonina (5-metoxi-N-acetyltryptamine) es un derivado de la 5-HT sintetizado principalmente en la glándula pineal de los mamíferos. El paso enzimático para la síntesis de la melatonina es la acetilación, catalizada por la serotonina N-acetiltransferasa. En la rata la actividad de esta enzima y las concentraciones pineales de la melatonina poseen un ritmo circadiano con altos niveles en la noche; el precursor, la 5-HT, tiene un ritmo recíproco con un

alto nivel a mitad del día (Axelrod, 1974). Dos estudios sugieren un ritmo circadiano similar de la melatonina en la orina de humanos (Lynch y cols, 1975., Pelham y cols, 1973).

En la rata, el patrón circadiano de la síntesis de melatonina se mantiene por las descargas circadianas de las fibras simpáticas noradrenérgicas que inervan la pineal y estimulan los receptores. El ritmo básico parece depender de un reloj biológico localizado en o cerca del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El reloj por sí mismo es modulado por el ciclo luz-oscuridad, de tal manera que la luz resulta en decremento de la melatonina (Axelrod, 1974) y la oscuridad en incremento de la misma (Deguchi y Axelrod, 1972). Por lo tanto, parece ser que la oscuridad y la noche influyen en el reloj biológico, siendo necesarias para la síntesis de melatonina en la glándula pineal.

Casi desde que se descubrió la melatonina, se ha especulado que tiene un efecto inductor en el sueño y puede ser responsable, por lo menos en parte, de la somnolencia nocturna normal (Barchas y cols, 1967., Anton-Tay y cols, 1971). Varios años antes, Marczyński y cols (1964) observaron que la aplicación directa de la melatonina en la región preóptica del hipotálamo en gatos inducía sueño conductual y electroencefalográfico. Ellos sugieren que la región preóptica posee por lo menos dos tipos de receptores del sistema nervioso autónomo concernientes con la regulación del sueño, sensibles a la NE y triptamina.

Se especuló que la melatonina podría jugar un papel neurohumoral en el mecanismo de control de la vigilia y el sueño. Los estudios de administración de melatonina por James y cols (1990a, 1990b) parecen refutar la evidencia temprana de que la melatonina es hipnagógica; sin

embargo en estos estudios se administró la melatonina a sujetos con una producción presumiblemente normal de melatonina endógena. Anton-Tay y cols (1971) encontraron un incremento del sueño MOR en humanos a los que se les administró melatonina. Cramer y cols (1974) no encontraron cambios en la duración total de ningún estado de sueño, aunque en otro estudio encontraron un incremento del sueño MOR durante el sueño en la tarde (Reinhard y cols, 1974). Podría entonces especularse que los cambios en las cantidades de sueño MOR inducidos por la melatonina pueden estar mediados por sus efectos en la actividad serotoninérgica.

Recientemente, se ha mostrado que la administración de melatonina reduce la temperatura corporal (Cagnacci y cols, 1992., Strassman y cols, 1991). Debido a que la disminución de la temperatura se asocia con la somnolencia, estos hallazgos sugieren un mecanismo indirecto por el cual la melatonina puede incrementar la propensión al sueño.

Los datos de muestras de sangre en mujeres tomadas en la mañana, sugieren que los niveles de melatonina son más bajos durante la ovulación y más altos durante el sangrado menstrual (Wetterberg y cols, 1976). Una implicación de esto es que los bajos niveles de melatonina pueden ser un factor permisivo para la ovulación.

De todas las hormonas anteriormente descritas de la glándula pituitaria anterior y posterior y de la glándula pineal, la GH y la melatonina parecen tener evidencia más robusta de su relación con el sueño, específicamente la GH y la melatonina con el sueño MOR. Sin embargo, no se puede decir que las demás hormonas no esten involucradas en este ciclo, sino que la complejidad del sistema nervioso, de los caminos y vías de estas hormonas, así como la

dificultad para muestrear las bajas concentraciones plasmáticas de algunas de ellas, complica la interpretación de los datos. Es necesario continuar con los trabajos que aclaren la compleja relación entre el sistema Neuroendócrino y el sueño.

1.5. RELACION ENTRE LAS HORMONAS SEXUALES (ESTROGENO Y PROGESTERONA) Y EL SUEÑO.

Al comienzo de la pubertad femenina (12-13 años), el cambio anatómico y fisiológico más relevante es el principio del ciclo sexual menstrual (el cual finaliza en la menopausia entre los 45-50 años). Este ciclo está controlado por estructuras endocrinas superiores, básicamente por la interacción del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios.

El SNC responde a estímulos sensoriales, emocionales, químicos y principalmente hormonales que actúan sobre los núcleos hipotalámicos (supraóptico-arcuato), los cuales liberan pequeñas moléculas de polipéptidos hidrosolubles (LHRH), que a través del sistema porta-hipofisario estimulan la adenohipófisis. Esto favorece la liberación cíclica de las hormonas gonadotrópicas: la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), estas hormonas actúan sobre el ovario y estimulan su maduración, el crecimiento folicular, la ovulación y la producción de estrógenos y progesterona. La hormona estrogénica o folicular, es secretada por el folículo ovárico y regula el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, tales como el aumento de volumen de las mamas, la distribución de grasa en las caderas y regiones glúteas y el crecimiento del vello púbico y axilar. La progesterona es indispensable para la implantación del ovulo fecundado y para el desarrollo inicial del embrión.

El ciclo sexual puede dividirse en el ciclo ovárico y el ciclo endometrial o menstrual.

Ciclo ovárico.

En los ovarios existen en el momento del nacimiento aproximadamente 2 millones de gametos femeninos en fase de ovocito primario, rodeados cada uno de ellos por una capa única de células epiteliales, constituyendo los denominados folículos primordiales. Entre la época del nacimiento y la pubertad, gran parte de dichos folículos primordiales sufren un proceso de atrofia, de forma que solo unos 400,000 están presentes en los ovarios de la mujer que comienza su período de vida fértil. De ellos, únicamente alrededor de 400 van a tener la oportunidad de madurar por completo y de pasar a las trompas y el útero, donde serán potencialmente fecundados, mientras que el resto va a sufrir un proceso de atresia.

Como se había establecido anteriormente, las gonadotropinas (FSH y LH) producen cambios cíclicos en los ovarios (desarrollo de folículos, ovulación y formación de cuerpo amarillo), los cuales constituyen el denominado ciclo ovárico.

Desarrollo folicular. El desarrollo de un folículo se caracteriza por lo siguiente: 1) crecimiento y diferenciación del ovocito primario; 2) proliferación de las células foliculares; 3) formación de la zona pelúcida y, 4) aparición de una cápsula de tejido conectivo, la teca folicular, a partir del estroma ovárico. Las células foliculares se dividen activamente y producen una capa estratificada alrededor del ovocito. El folículo pronto se torna ovalado y el ovocito ocupa sitio excéntrico, porque la proliferación de las células foliculares ocurre más rápidamente en un lado. Posteriormente aparecen espacios ocupados por líquido alrededor de las células; estos espacios experimentan fusión y producen una sola cavidad, el antro folicular. Al formarse

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

el antro, el folículo ovárico se llama folículo secundario o vesicular. El ovocito primario es empujado a un lado del folículo donde queda rodeado por una prominencia de células foliculares, el cumulus oophorus o disco prolifero, y sobresale en el antro folicular.

El desarrollo incipiente de los folículos es producido por la FSH, pero las etapas finales de la maduración exigen también LH. Los folículos en crecimiento producen estrógenos, hormonas sexuales femeninas que regulan el desarrollo y la función de los órganos de la reproducción. Los estrógenos son producidos principalmente por la capa interna de la teca folicular, la llamada teca interna.

Ovulación. Aproximadamente a la mitad del ciclo (14 días) por acción de la FSH y LH, el folículo experimenta una etapa de aumento repentino de dimensiones, lo que produce tumefacción quística o abultamiento de la superficie del ovario, en este abultamiento pronto aparece un pequeño punto avascular ovalado, el estigma. Antes de la ovulación, el ovocito y algunas células del cumulus oophorus se desprenden del interior del folículo distendido. Al ocurrir la ovulación aumenta repentinamente la liberación de LH, que parece hacer que el estigma se distienda y forme una vesícula; entonces se rompe el estigma y se expulsa el ovocito con el líquido folicular. El ovocito está rodeado por la zona pelúcida y por unas capas de células foliculares que rápidamente se disponen de manera radiada y forman la corona radiante. La "oleada" que caracteriza la liberación de la hormona luteinizante parece inducir también el inicio de la primera división meiótica en el ovocito primario.

Cuerpo Lúteo. Poco después de la ovulación las paredes del folículo y las tecas se

colapsan y repliegan. Por efecto de la LH se convierten en una estructura glandular llamada cuerpo lúteo o amarillo que secreta principalmente progesterona, aunque produce algo de estrógenos. Estas hormonas, particularmente la progesterona, hacen que las glándulas endometriales secreten y por lo general preparen el endometrio para la implantación del blastocisto.

Si el ovocito es fecundado, el cuerpo amarillo aumenta de volumen para formar el cuerpo lúteo gravítico y aumenta la producción hormonal. Si el ovocito no es fecundado, el cuerpo lúteo comienza a degenerar aproximadamente 10 a 12 días después de la ovulación y toma el nombre de cuerpo lúteo de la menstruación. En ambos casos el cuerpo lúteo se transforma subsecuentemente en una cicatriz blanca llamada corpus albicans (cuerpo blanco).

Ciclo endometrial o menstrual.

Los cambios cíclicos que aparecen en el endometrio constituyen el ciclo uterino (o endometrial) al cual se le llama en general ciclo menstrual.

El endometrio normal es un espejo de cómo funciona el ciclo ovárico, porque el responde de manera precisa a las concentraciones fluctuantes de esteroides ováricos (Page y cols, 1981., cit Moore, 1988).

La duración del ciclo menstrual es variable, según la persona. Puede ser muy corto, de 24 días por ejemplo, o muy largo, hasta de 35 días. Casi todas estas variaciones resultan de

alteraciones en la duración en la fase proliferativa (Page y cols, 1981; cit Moore, 1988). Si hay un período que se mantiene relativamente constante, es el comprendido entre la ovulación y la menstruación, que es de 14 a 15 días (Crouch y McClintic, 1976). No se puede dar por sentado que todos los ciclos duran 28 días o que la ovulación se presenta 14 días después de la menstruación.

Básicamente se diferencian cuatro etapas en el ciclo menstrual, las cuales son:

Fase menstrual. El primer día de la menstruación se cuenta como el comienzo del ciclo menstrual, la capa funcional de la pared uterina se descama y expulsa durante la menstruación, que en los casos característicos ocurre con intervalos de 28 días y duran de 3 a 6 días.

Fase proliferativa (folicular). Esta etapa (6 a 14 días) coincide con el crecimiento de los folículos ováricos y es regulada por los estrógenos secretados por la teca interna que rodea a los folículos. Hay aumento del doble al triple del grosor del endometrio durante esta etapa de reparación y proliferación. En periodo incipiente de esta fase, el epitelio continuo de superficie cubre al endometrio, aumentan el número y la longitud de las glándulas y las arterias espirales se alargan pero no llegan a la superficie.

Fase secretoria (lútea). Esta etapa (15 a 28 días) coincide con la formación y el crecimiento del cuerpo lúteo o amarillo. La progesterona secretada por el cuerpo lúteo estimula al epitelio glandular que produce una sustancia rica en glucógeno, las glándulas se tornan anchas, tortuosas y saculares y engrosa el endometrio, en parte por aumento de líquido en el estroma.

Al crecer las arterias espirales hacia la capa compacta superficial, adquieren forma cada vez mas ensortijada a manera de tirabuzón.

Si el ovocito que se liberó en el momento de la ovulación es fecundado, el blastocisto normalmente comienza a implantarse en el endometrio alrededor del sexto día de la fase secretoria, osea el día vigésimo del ciclo menstrual. Cuando no ocurre fecundación, el endometrio secretorio entra en la fase isquémica o premenstrual.

Fase isquémica o premenstrual (último o los dos últimos días del ciclo menstrual). La isquemia (deficiencia localizada de sangre) produce en el endometrio aspecto pálido y ocurre conforme las arterias espirales se contraen intermitentemente. Esta constricción intermitente de las arterias espirales resulta de la disminución de la secreción de hormonas por el cuerpo amarillo en degeneración. Además de los cambios hormonales, la supresión hormonal produce suspensión de la secreción glandular, pérdida del liquido intersticial y contracción notable del endometrio.

Hacia el final de la etapa isquémica, las arterias espirales se contraen por períodos duraderos. Por último, comienza a escapar sangre por las paredes rotas de las arterias espirales hacia el estroma adyacente, pronto se forman pequeños lagos de sangre que atraviezan el endometrio, lo cual origina hemorragia hacia el interior del útero y el comienzo de otra fase menstrual.

Por todo lo anterior, podemos ver que la actividad cíclica del ovario guarda íntima relación con los cambios cíclicos del endometrio (*q. v. figura 1.5.1.*).



Fig. 1.5.1. Cambios en el endometrio durante el ciclo menstrual (Tomado de Ganong, 1986).

Aproximadamente hace tres décadas, surgió el interés de establecer si las fluctuaciones de estrógeno y progesterona durante el ciclo menstrual participan de manera directa en los mecanismos del sueño.

Hartmann (1966) investigó a ocho mujeres durante cuatro a cinco ciclos una vez a la semana y observó que el porcentaje de sueño MOR incrementó en la segunda mitad del ciclo menstrual, lo que sugirió una relación entre el sueño MOR y la secreción de hormonas. Kapen y cols (1972) examinaron a cuatro mujeres en los días 5-28 del ciclo menstrual. Los hallazgos en general son negativos, excepto para un sujeto en quien aumentó el tiempo de sueño MOR en el día 18 del ciclo, cuando incrementa la LH. Armitage y Yonkers (1994) evaluaron los parámetros EEG durante las fases folicular y lútea del ciclo y observaron que un sujeto presentó una disminución en la latencia del sueño MOR durante la fase lútea (fase folicular = 62.5 min vs fase lútea = 4.0 min) así como un incremento en el porcentaje del sueño MOR durante esta misma fase. Además se observó muy poco sueño delta durante ambas fases. Henderson (1971) y Lee y cols (1990) también encontraron una menor latencia del sueño MOR durante la fase lútea. Este efecto en la latencia de sueño MOR durante la fase lútea puede ser debido al papel

termogénico de la temperatura, tal como la latencia MOR se ha asociado con incrementos en la temperatura corporal (Czeisler y cols, 1980). Contrario a lo observado por Hartmann (1966), Hoffman y Quadens (1988) encontraron que el porcentaje de sueño MOR era más alto durante la fase folicular, mientras la densidad de movimientos oculares era mayor durante la fase lútea.

Ho (1972) examinó a tres mujeres en diferentes ocasiones: premenstrualmente, cuando hay altos niveles de progesterona y estrógeno; durante la menstruación, cuando ambos son bajos; y postmenstrualmente, cuando la progesterona es baja y el estrógeno comienza a elevarse. El único parámetro que varió significativamente fué el SOL, el cual incrementó premenstrualmente. Billiard (1972) encontró resultados similares en tres mujeres que tomaban contraceptivos orales, mientras que otras mediciones no variaron.

Clydts y Visser (1980) estudiaron la evolución del estado de ánimo y las variables del sueño durante el ciclo menstrual en cuatro mujeres, y encontraron cambios significativos sólo en una de ellas. Observaron que el porcentaje de la fase 2 del sueño incrementó en el período postmenstrual y decreció en la tercera semana del ciclo; por otra parte, el porcentaje de SOL fué más bajo durante la menstruación e incrementó gradualmente después de la ovulación, en tanto que el porcentaje de sueño MOR no se modificó. Por lo anterior, concluyeron que el SOL disminuye definitivamente durante los períodos premenstrual y menstrual de este sujeto, con cambios importantes en el estado de ánimo en los mismos períodos.

Petre-Quadens y cols (cit en Ferin y cols, 1974) establecen que el único parámetro que se modifica de manera significativa y periódica durante el ciclo menstrual es la densidad de los

movimientos oculares del sueño MOR. La densidad de los movimientos oculares con intervalos menores que 1 segundo incrementó significativamente durante la fase hipertérmica de los ciclos ovulatorios. Los husos también incrementaron durante la segunda mitad del ciclo menstrual, cuando la progesterona está en sus niveles más altos.

Ishizuka y cols (1994) encontraron que la frecuencia de los husos de sueño detectada mediante un analizador automático en tiempo real, fué primero más lenta (18 días antes de la menstruación) y después más rápida (3 días antes de la menstruación) en 5 mujeres adultas sanas con ciclos menstruales regulares. Shirakawa y cols (1989b) mostraron que la frecuencia de los husos decrecienta después de la privación de sueño e incrementa después de una siesta. Por ello, hipotetizan que la frecuencia de los husos es lenta cuando la propensión al sueño es alta, mientras que es más rápida cuando la propensión al sueño es baja. Si esto es cierto, el aumento en la frecuencia de los husos antes de la menstruación observado en el estudio de Ishizuka y cols (1994) puede ser un marcador cuantitativo de algunos trastornos premenstruales del sueño.

El efecto de los cambios hormonales cíclicos sobre el sueño ha recibido mucha atención. En vista de que las mujeres duermen más que los hombres (Wever, 1984; Wirz-Justice y cols, 1984) y de que es más probable que estas desarrollen depresión (Weissman y Klerman, 1977), las investigaciones al respecto pudieran ayudar a comprender la mayor vulnerabilidad de la mujer a la depresión.

Parry y cols (1989) encontraron que las pacientes que sufren síndrome premenstrual tuvieron un porcentaje más alto de fase 2 de sueño y menos sueño MOR (tanto en tiempo total

como en porcentaje) que un grupo de mujeres normales igualadas en edad. Además, observaron ciertos cambios en el sueño relacionados con la fase del ciclo menstrual (aunque no significativos) en ambos grupos. En las mujeres normales, se observó una disminución del tiempo total de la fase 3 de sueño y un aumento en la cantidad de despertares intermitentes durante la fase lútea tardía. En las pacientes, también se observó un decremento en el tiempo total de la fase 3 de sueño, pero durante la fase folicular temprana, y un incremento de los despertares intermitentes durante la fase lútea tardía o premenstrual. Estos hallazgos en sujetos normales, junto con una disminución en la fase 4 del sueño durante la fase lútea, fueron asimismo obtenidos por Ito y cols (1993).

Lee y cols (1990) establecen que el único hallazgo hipnográfico significativo que se relacionó con las fases del ciclo menstrual fué una latencia MOR más corta durante la fase lútea cuando se comparó con la fase folicular. Además, encontraron que las mujeres sintomáticas (síndrome premenstrual) tenían un incremento de la fase 2 del sueño durante la fases folicular y lútea, así como un decremento de la fase delta, una latencia MOR disminuida, un incremento de los despertares intermitentes y un decremento de la latencia de sueño durante la fase lútea.

Las mujeres reportan un mayor requerimiento para dormir durante la fase premenstrual y una sensación de sentirse mejor si ellas en efecto duermen más (Hartmann, 1973). Patkai y cols (1974) pidieron a seis mujeres sanas que registraran sus horas de sueño y la calidad del sueño nocturno, de lunes a viernes, durante dos ciclos menstruales. Se compararon 4 períodos de 5 días cada uno: premenstrual (5 días antes de la menstruación), postmenstrual (días 6-10),

ovulatorio (días 12-16) y postovulatorio (días 16-20). Encontraron que la duración del sueño fue más larga premenstrualmente, aunque de mala calidad, según lo informado por los sujetos.

Los estudios en animales que intentan aclarar la relación de las hormonas sexuales y el sueño indican que la administración de estrógeno en ratas hembras ovariectomizadas produce una disminución de sueño MOR y, en menor grado, de sueño NoMOR, mientras que la disminución de estrógeno aumenta el SOL y el sueño MOR (Colvin y cols, 1969). Branchey y cols (1971) encontraron resultados similares; sin embargo, además de estrógeno aplicaron progesterona a ratas ovariectomizadas, con lo cual obtuvieron reducciones significativas tanto en el sueño MOR como en el NoMOR. Cuando sólo aplicaron estrógeno, no obtuvieron cambios significativos en los estados del sueño. En un trabajo posterior, Branchey y cols (1973) fueron incapaces de replicar sus hallazgos al administrar estrógeno y progesterona en ratas macho castradas en la adultez; no obstante, reprodujeron sus resultados anteriores con ratas castradas a temprana edad, las cuales mostraron la misma reducción en los estados del sueño que las ratas hembras ovariectomizadas. Con base en lo anterior, sugirieron que las áreas cerebrales las cuales modifican los patrones de sueño son influenciadas directamente por las hormonas gonadales y se diferencian alrededor del tiempo de nacimiento.

Aunque los datos no son concluyentes y se requieren más investigaciones al respecto, se reconoce la influencia de los sistemas de control de la liberación hormonal sobre los mecanismos responsables del ciclo sueño-vigilia.

CAPITULO 2. GABA.

2.1. GABA (Acido Gamma-Amino Butírico)

El ácido gamma-amino butírico (GABA) y la glicina constituyen las principales sustancias inhibitoras del SNC. El GABA (a diferencia de la glicina) está presente en virtualmente todo el cerebro y participa en aproximadamente 20-40% de las sinápsis (Bloom e Iverson, 1971., McCormick, 1989).

El GABA fue identificado como un constituyente químico exclusivo del encéfalo en 1950, de manera simultánea pero independiente por Roberts y Awapara, aunque su potencia como depresor del SNC no se reconoció de inmediato.

Las siguientes evidencias resaltan la importancia del GABA como el principal neurotransmisor inhibitor en el SNC: 1. se encuentra en concentraciones apreciables en el tejido nervioso de invertebrados; 2. imita los efectos de la estimulación del nervio inhibitorio en el receptor de estiramiento de los crustáceos; 3. existe una relación entre la aparición de estados de hiperexcitabilidad caracterizados por convulsiones de tipo epiléptico y una disminución de GABA en el cerebro; y, 4. los casos clínicos de lactantes que por deficiencia de piridoxina (vitamina B6) en su alimentación artificial, presentan convulsiones que desaparecen rápidamente al administrarles esta vitamina (sustancia imprescindible para la síntesis de GABA).

El GABA se considera un neurotransmisor debido a que cumple los criterios mínimos para ello, como son: a) la presencia de mecanismos celulares para su síntesis, almacenamiento

y liberación específica del agente en especializaciones sinápticas; b) la degradación del neurotransmisor; c) que la aplicación de la sustancia pueda mimetizar las acciones fisiológicas de esta liberación *in situ*; y d) que los agentes farmacológicos que bloquean específicamente las acciones resultantes de la aplicación artificial del transmisor puedan también bloquear el resultado de su liberación endógena.

Respecto al metabolismo del GABA (*q.v.* fig. 2.1.1) la enzima responsable de su síntesis es la glutamato decarboxilasa (GAD). A diferencia de otras vías metabólicas que son multienzimáticas, esta enzima es el único paso, y por consiguiente el factor limitante en la vía biosintética del GABA. La reacción catalizada por la GAD es la descarboxilación del carboxilo alfa del ácido glutámico, dando como productos directamente el GABA y CO₂.

La degradación metabólica del GABA se lleva a cabo mediante la actividad de la transaminasa del GABA (GABA-T). Esta enzima, que requiere de fosfato de piridoxal como coenzima, cataliza la transferencia del grupo amino del GABA al alfa-oxoglutarato, dando como productos semialdehído succínico y glutamato. El semialdehído succínico, que posee todos los carbonos del GABA, es posteriormente oxidado a succinato por la acción de la deshidrogenasa del semialdehído succínico, enzima que requiere de NADP como coenzima. La vía metabólica alfa-oxoglutarato-semialdehído succínico-succinato constituye un corto circuito en el ciclo de Krebs.

Los efectos conductuales producidos por el GABA se derivan del enlace del transmisor a sus receptores. El GABA interactúa con dos tipos de sitios en el SNC. Son referidos como

receptores $GABA_A$ y $GABA_B$. Recientemente se ha descrito un tercer tipo de receptor gabaérgico denominado $GABA_C$, que difiere estructural y farmacológicamente de los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ (Bormann y Feigenspan, 1995).

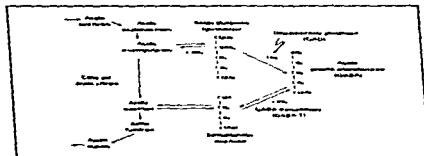


Fig. 2.1.1. Metabolismo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Tomado de Ganong, 1986).

El receptor $GABA_A$ es el receptor clásico del GABA. Este es una proteína compleja con múltiples sitios de reconocimiento. El receptor $GABA_A$ contiene al menos, un sitio de enlace para el GABA unido a un canal de Cl^- . El receptor $GABA_A$ puede contener también sitios para benzodiazepinas, barbitúricos, y convulsivantes (Bowery y cols, 1984., Olsen y cols, 1986., Richards y Mohler, 1984., Supavilai y cols, 1986., Ticku, 1983).

Schofield y cols (1987) proporcionaron la evidencia más directa de la estructura del receptor $GABA_A$, por medio de la clonación de cDNA del cerebro de un bovino. Según estos autores, el receptor $GABA_A$ tiene una estequiometría $\alpha 2 \beta 2$ alrededor de un ionóforo de Cl^- (q.v. fig. 2.1.2.). La subunidad β es el sitio de reconocimiento del GABA, mientras la subunidad α

contiene el sitio de reconocimiento para las benzodiazepinas.

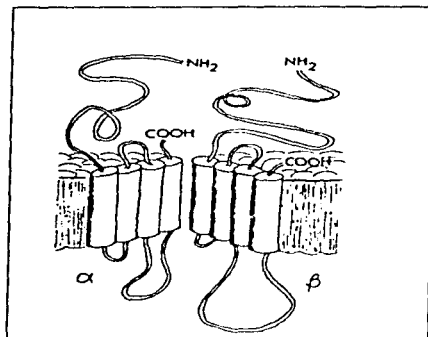


Fig. 2.1.2. Modelo esquemático del receptor $GABA_A$. Cada subunidad (α o β) contienen cuatro hélices que se entrelazan en la membrana, los cuales se muestran como cilindros en el diagrama. Dos copias de cada subunidad se juntan para formar la molécula del receptor. Las hélices se alinean de tal forma que algunas regiones entrelazadas de las membranas forman las paredes interiores del ionóforo de cloro (Tomado de Schofield y cols, 1987).

Los estudios recientes muestran que la descripción del receptor $GABA_A$ no es tan simple como originalmente se creía. Se han descrito cinco diferentes subunidades: α , β , γ , δ y ϵ (Seeburg, cit Lüddens y Wisden, 1991). Por lo que se asume una estructura pentamérica para el receptor $GABA_A$ (Nayeem y cols, 1994). Existen múltiples variantes dentro de estas clases. Se han reportado secuencias de seis subunidades α , tres β , dos γ , un δ y dos ϵ (Schofield, 1989., Seeburg, cit Lüddens y Wisden, 1991; Khreschatitsky y cols, 1989., Malherbe y cols,

1990., Pritchett y Seeburg, 1990., Ymer y cols, 1989., Fritschy y Mohler, 1995), se ha aislado una cuarta variante β del cerebro del avian (Bateson y cols, cit Lüddens y Wisden, 1991) y una tercera variante τ del cerebro anterior de la rata (Herb y Seeburg, cit Lüddens y Wisden, 1991). Los estudios de inmunoprecipitación muestran que las subunidades más prevalentes $\alpha 1$, $\beta 2, 3$ (el anticuerpo monoclonal usado en estos estudios reconoce ambas $\beta 2$ y $\beta 3$) y $\delta 2$ están coensambladas y forman un bloque de construcción básica de la mayoría de los receptores GABA_A (Benke y cols, 1991). Por medio de inmunoafinidad cromatográfica, se ha mostrado que varias subunidades α ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$) están asociadas con las subunidades $\beta 2$, $\beta 3$, $\tau 2$ y δ en receptores purificados de extracto cerebral (cit. Mohler y Fritschy, 1992). Por otro lado, el análisis de secreciones cerebrales de ratas por microscopía laser confocal reveló 5 distintos patrones de localización dentro de neuronas individuales: (i) $\alpha 1$, $\beta 2$, 3, $\tau 2$; (ii) $\alpha 3$, $\beta 2$, 3, $\tau 2$; (iii) $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\beta 2$, 3, $\tau 2$; (iv) $\alpha 3$, $\tau 2$; (v) $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\tau 2$ (Fritschy y cols, 1992). Así, tal complejidad en la estructura del receptor GABA_A muestra que, además de que el número de posibles variaciones receptoras es muy grande, su heterogeneidad podría explicar la diferente sensibilidad de los receptores a los ligandos, así como sus selectivos y variados efectos.

Además, se ha demostrado, una heterogeneidad funcional en receptores GABA_A naturales, en primera instancia, en el hipocampo (Schonrock y Bormann, 1993) y en el cerebelo (Mathews y cols, 1994., Puia y cols, 1994), lo cual puede relacionarse a la presencia de distintos subtipos receptores. Surge entonces la hipótesis de que la heterogeneidad de la inhibición GABAérgica en el SNC se lleva a cabo por la expresión de múltiples subtipos de receptores GABA_A. Apoyando esta hipótesis es la evidencia de que neuronas distintas funcionalmente expresan diferentes subunidades de receptores GABA_A (Fritschy y cols, 1992., Laurie y cols,

1992a., Wisden y cols. 1992; Gao y cols. 1993, 1995). Por lo tanto, la expresión de ciertas subunidades es regulada por el desarrollo del SN (Laurie y cols. 1992b., Poulter y cols. 1992., Fritschy y cols. 1994) sugiriendo que los receptores GABA_A son "hechos a la medida" respecto a los requerimientos funcionales específicos.

El GABA sintetizado en las neuronas gabaérgicas se almacena en vesículas sinápticas y se libera por un mecanismo dependiente de calcio en respuesta a los potenciales de acción que invaden las terminales nerviosas (q.v. fig. 2.1.3). Una vez en la hendidura sináptica, el GABA interactúa con su receptor en la membrana subsináptica (del cuerpo celular, dendritas o terminales axonales) de neuronas blanco. En el caso del receptor GABA_A, éste se acopla directamente a un canal de Cl⁻ el cual tiene en reposo una conformación cerrada (impermeable a iones, en la ausencia de GABA). Cuando el GABA se enlaza a su sitio en el complejo canal receptor, la conformación del receptor GABA y del canal es alterado, resultando en la apertura del último. Los aniones Cl⁻ pueden ahora fluir a través del canal (se crea una conductancia al cloro a través de la membrana), la dirección de este flujo está determinada por el gradiente de concentración de Cl⁻ entre el espacio extracelular y el citoplasma así como por el potencial de membrana. La activación del receptor GABA_A resulta en un influjo de Cl⁻ dentro de la célula y el consiguiente incremento de cargas negativas que hiperpolariza a la célula. El influjo de Cl⁻ lleva al potencial de la membrana más allá del nivel crítico en el cual se puede generar un potencial de acción y, por lo tanto, hace a la célula menos responsiva a las entradas sinápticas excitatorias depolarizantes.

La segunda clase de receptores son los llamados receptores GABA_B. Este tipo de receptor

es una proteína compleja que parece tener un solo sitio de reconocimiento para el GABA. Este receptor se acopla a un canal de potasio (al cual activa), así como a un canal de calcio y a la enzima adenilciclasa (a la que éste inhibe). Este receptor no parece desempeñar un papel tan prominente en los efectos del GABA, además de que no es influido por las benzodiacepinas, por lo que no se discutirá más en lo sucesivo.

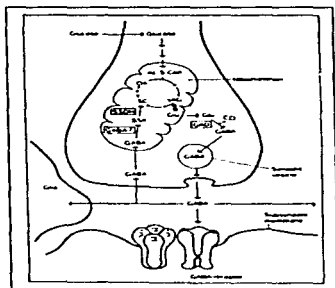


Fig. 2.1.3. Diagrama esquemático de una sinápsis GABAérgica. Muestra la terminal nerviosa GABAérgica (arriba) conteniendo una mitocondria y una vesícula sináptica, la neurona postsináptica sensible al GABA, la hendidura sináptica y la célula glial. El glutamato sintetizado en el ciclo de Krebs es descarboxilado por GAD (decarboxilasa del ácido glutámico) a GABA. Después de la recaptura en la hendidura sináptica GABA puede volver a entrar al ciclo después de la transaminación. GABA-T: GABA-transaminasa; SSA: Acido semialdehído succínico; SSDH: Dehidrogenasa del ácido semialdehído succínico; SC: Acido succínico. (Tomado de Haefely, 1987).

Los mecanismos de la inhibición GABAérgica neuronal pueden estar mediados pre y

postsinápticamente. La inhibición postsináptica del receptor $GABA_A$ ocurre cuando el GABA o un agonista del GABA se enlaza al receptor postsináptico, lo que resulta en la apertura de los canales de Cl^- . El influjo de Cl^- dentro de la célula hiperpolariza la membrana y esto inhibe a la neurona. Por otra parte, la inhibición presináptica se lleva a cabo cuando el GABA es liberado del axon 1 e hiperpolariza el axon 2. Por esto los potenciales de acción de la neurona 2 son más pequeños que lo usual y se libera menos transmisor dentro de la neurona 3 (q. v. fig. 2.1.4.).

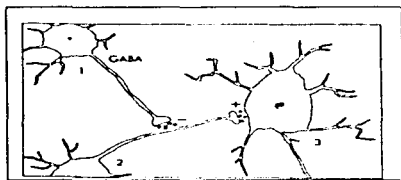


Fig. 2.1.4. Inhibición presináptica mediada a través de receptores $GABA_A$. El axon 1 contiene GABA el cual es liberado dentro del axon 2. El axon 2 tiene receptores $GABA_A$ y libera un neurotransmisor excitador dentro de la neurona 3. El axon 1 inhibe la excitación causada por la neurona 2 y el resultado neto es la inhibición de la neurona 3. (Tomado de Matsumoto, 1989).

Se han encontrado sitios de alta afinidad para el GABA, marcados con muscimol radiactivo, en la superficie laminar de la corteza cerebral (capas I-III), en los núcleos talámicos (especialmente el geniculado medial y lateral) y en la capa granular del cerebelo (McCabe y Wamsley, 1986., Palacios y cols, 1981). En contraste, los sitios de baja afinidad para el GABA; marcados con $[3H]$ bicuculina + tiocianato o $[3H]$ t-butyl-byecloorthobenzoato ($[3H]$ TBOB) se concentran en la capa IV de la corteza cerebral, corteza del cíngulo, región hipocámpal (CAI

y capa molecular del giro dentado). amígdala, hipotálamo anterior y medial, colículo superior, pars reticulata de la sustancia nigra, sustancia gris periacueductal y capa molecular del cerebelo (McCabe y Wamsley, 1986., O'Connor y McEwen, 1986).

2.1.1. RECEPTOR GABA_A/ BENZODIAZEPINAS/CI

El primer compuesto de la familia de las Benzodiazepinas (BZ) se descubrió en 1960 (Haefely, 1983). A partir de entonces, se sintetizaron aproximadamente 3000 derivados que contenían la estructura heterocíclica característica, lo cual produjo cambios significativos tanto en la estructura inicial como en el perfil de actividad, reflejándose en sus diferentes efectos: anticonvulsivantes, ansiolíticos, relajantes musculares, hipnóticos y sedantes. Pero aunque eran conocidos sus efectos y representaron una gran utilidad en el tratamiento de personas que sufrían convulsiones, hiperactividad, espasticidad muscular, etc. no era conocido su mecanismo de acción, y no fué sino hasta mediados de los 70 que se descubrió que los tranquilizantes benzodiazepínicos facilitaban la función del GABA (Costa y cols, 1975., Haefely y cols, 1975). Los estudios llevados a cabo en los subsecuentes 15 años establecieron que el receptor específico de alta afinidad a través del cual estas drogas ejercen sus efectos es una parte integral del receptor GABA tipo A (receptor GABA_A). El sitio de enlace para las BZ parece estar localizado de manera predominante -o exclusiva- en la subunidad α del receptor GABA_A. El receptor de BZ (BZR) es, por lo tanto, un "receptor en otro receptor" y ha sido llamado receptor de modulación alostérica del receptor GABA_A, porque modula el enlace del GABA y la activación del receptor, lo que afecta el canal iónico, pero siendo distinto del sitio de enlace del GABA (Haefely, 1992) (*q. v.* fig. 2.1.5).

Además de que, el sitio de enlace de las BZs es la subunidad α , datos recientes muestran diferencias en la afinidad de los ligandos benzodiazepínicos a esta subunidad, mostrando que hay dos subtipos de sitios de enlace benzodiazepínicos, llamados BZI y BZII y una tercera clase

BZIII que se caracteriza por una baja afinidad hacia las BZ (Lüddens y Wisden, 1991).

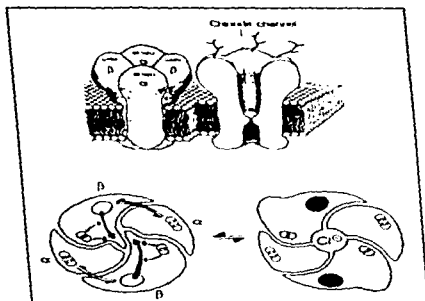


Fig. 2.1.5. Modelo del complejo receptor GABA_A/BZ/Cl. Arriba: Representación hipotética del complejo canal receptor tetramérico con las subunidades α y β . Abajo: Esquema que representa al complejo en estado de reposo (izquierda) y en estado activado (derecha) con el canal de Cl cerrado o abierto respectivamente. La subunidad β contiene el sitio de enlace para GABA (área oval más grande) y, quizás, los sitios alostéricos para los barbitúricos y una clase particular de convulsivantes (los dos círculos pequeños). La subunidad α es el sitio de enlace para los tres prototipos de ligandos del receptor de BZ: agonistas, agonistas inversos y antagonistas (tres círculos superpuestos). Las dos líneas largas representan la función principal del complejo, apertura del canal por el cambio inducido por GABA del estado conformacional. Las líneas pequeñas indican la modulación alostérica del proceso de disparo. (Tomado de Haefely, 1987).

Los ligandos del BZR cubren un continuo de eficacias intrínsecas, de máxima positiva (agonistas totales), baja positiva (agonistas parciales), cero (antagonistas competitivos puros), bajos negativos (agonistas inversos parciales) a máximo negativo (agonistas inversos totales)

(*q. v. fig. 2.1.6.*). Los agonistas totales o moduladores positivos facilitan la función del receptor GABA_A sobre la apertura del canal iónico. Los agonistas parciales son aquellos que modulan positivamente el receptor GABA_A -aunque de manera mas débil que los agonistas totales- y reducen el efecto total de los últimos. Los antagonistas competitivos puros son aquellos que se enlazan específicamente al receptor de BZ y bloquean competitivamente todos los efectos de ligandos BZR (como el Flumazenil, descubierto en 1979 por Hunkeler y cols, 1981). Los agonistas inversos parciales y agonistas inversos totales reducen el efecto del GABA ; los agonistas inversos surgen a partir del descubrimiento de las beta-carbonilas (Braestrup y Nielsen, 1983), las cuales no solo antagonizaban el efecto de los agonistas positivos por ocupar el BZR, sino que ellos mismos inducían un efecto mediado por el BZR que es la perfecta imagen en espejo de los compuestos agonistas, a lo que el grupo de Haefely llamó agonistas inversos (Pole y cols, 1982). Así, la posición de un ligando entre los dos extremos de esta escala determina su denominada eficacia intrínseca, la cual se refiere a la habilidad de un ligando para inducir o estabilizar el cambio conformacional en el receptor de un estado de reposo a un estado activo (Haefely, 1992). De esta manera, el BZR es un receptor capaz de mediar dos efectos opuestos en respuesta a diferentes ligandos, y es este el único receptor en el que se puede observar tal acción.

Un modelo de dos estados intenta explicar la influencia bidireccional del BZR en la función del receptor GABA_A (Braestrup y cols, 1983; Ehlert, 1986) (*q. v. fig. 2.1.7*). De acuerdo con este, el receptor GABA_A (primario) y el BZR (secundario) oscilan espontáneamente entre dos estados conformacionales interconvertibles, uno correspondiente al estado modulador positivo y el otro al estado modulador negativo. Mientras que no exista un ligando en cualquiera de los

receptores. el canal de cloro permanece cerrado; por otra parte, la unión de un agonista o agonista parcial al BZR resulta en una apertura del canal de Cl⁻ y por lo tanto se produce un estado activo. Los antagonistas competitivos del BZR, no distinguen entre los dos estados y por lo tanto no alteran el equilibrio, de manera que el canal de Cl⁻ permanece cerrado, y el acceso de los agonistas al sitio de enlace está inhibido. Los agonistas inversos del receptor GABA_A, no pueden cambiar el estado conformacional, y favorecen el estado inactivo de la misma forma que los antagonistas.

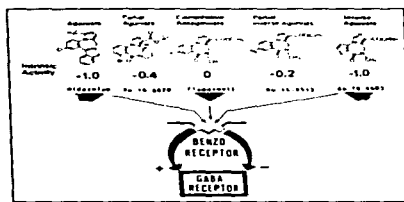


Fig. 2.1.6. Representación esquemática de las varias clases de ligandos del receptor de benzodiazepinas (BZR) (Tomado de Haefely, 1987).

Otro modelo de tres estados propone una explicación alternativa a la bidireccionalidad del BZR (Pole y cols. 1982) (q.v. fig. 2.1.7), el cual incluye un tercer estado, llamado estado neutral o de reposo y enfatiza el papel "inductor" de los ligandos más que su rol "selectivo" para estabilizar la conformación del receptor.

Por último, es importante mencionar que la estructura BZ no es un requisito para su reconocimiento y enlace al BZR. Se ha encontrado que las Ciclopirrolonas, beta-carbonilas,

triazolopiridazinas, 2-fenilquinolinas, pirazoloquinolinas e imidazopiridinas (Haefely y cols. 1985) también se unen al BZR, observándose efectos semejantes a los compuestos benzodiazepínicos.

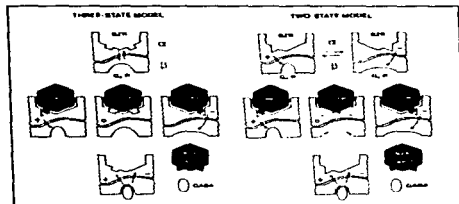


Fig. 2.1.7. Presentación esquemática de la interacción de agonistas, antagonistas y agonistas inversos con el receptor de benzodiazepinas de acuerdo al modelo de tres estados y al modelo de dos estados. Los esquemas son partes pequeñas de las subunidad α y la subunidad β con el receptor de benzodiazepinas (BZR) y el receptor $GABA_A$ ($GABA_{\alpha, \beta}$) y la interfase entre los dos. (Tomado de Haefely, 1987).

2.2. GABA Y SUEÑO

En el ámbito experimental, tres tipos de evidencias o líneas experimentales ayudan a establecer el papel que desempeña el sistema gabaérgico en el ciclo sueño-vigilia, las cuales son:

a) Medición de los niveles de GABA durante diversos estados conductuales.

b) Manipulación farmacológica con compuestos derivados del GABA, ya sea inhibiendo su síntesis o su liberación o estimulando su producción.

c) Evidencia indirecta a través de diversos trastornos psiquiátricos en los que se sabe hay alteraciones en el sueño y alteraciones en el sistema gabaérgico.

Niveles del GABA durante el sueño. Como es sabido, Jouvet (1974) postuló una "teoría monoaminérgica", la cual básicamente establece que el ciclo sueño-vigilia está controlado por tres transmisores principales, 5-hidroxitriptamina (5HT), norepinefrina (NE) y acetilcolina (ACh). Pero si bien es cierto que estas sustancias están implicadas en la regulación activa del sueño, no lo explican totalmente, por lo que diversos estudios han postulado la intervención de otros neurotransmisores en el control de tal proceso. Así, hay evidencias que establecen que el ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede también actuar junto con los transmisores propuestos por Jouvet o tener un papel específico en la regulación del sueño (Drucker-Colín y Rojas-Ramírez, 1976., Himwich y Davis, 1972., Laborit, 1973).

Nitz y Siegel (1993) con el fin de comprobar su hipótesis acerca de que el GABA puede mediar la actividad del núcleo raté dorsal (DRN) y el LC durante el sueño MOR, implantaron dos cánulas guía con una orientación rostro/caudal en dos gatos, para medir los niveles de GABA durante diversos estados de sueño. Los datos obtenidos por estos autores son consistentes con su hipótesis, observando que durante el sueño MOR hay un incremento en la actividad del sistema gabaérgico, no encontrando tal liberación en los otros estados. Años después, Porkka-Heiskanen y cols (1997) apoyan este hallazgo, encontrando que los niveles de GABA son más altos durante sueño MOR en el DRN, por lo que hipotetizan que las neuronas serotoninérgicas del DRN están bajo inhibición tónica GABAérgica, lo cual promueve la aparición del sueño MOR. Asimismo, Alam y cols (1993) establecen que la cesación de actividad de neuronas del LC durante sueño MOR y la acción de la acetilcolina en el LC mediando incrementos MOR puede ser mediado por GABA.

Usando también la técnica de microdiálisis in vivo en gatos, Mallick y cols (1997) encontraron que los niveles de GABA en la región septal medial del cerebro anterior basal son los más altos durante sueño MOR a comparación de otros estados, por lo que ellos sugieren que este incremento de GABA en la región septal puede estar involucrado en el control de aspectos del sueño MOR, tales como el ritmo theta hipocámpal y la atonía muscular que caracteriza a este estado.

Nitz y Siegel (1997), encontraron un significativo incremento en la liberación de GABA en el hipotálamo posterior pero en este caso durante el SOL. Según estos autores este estudio apoya la hipótesis de que la liberación de GABA en el hipotálamo posterior media la inhibición

de las neuronas de esta región lo cual facilita el SOL.

Por otro lado, los husos de sueño, ciertas categorías de ondas delta (Ball y cols, 1977) y la actividad theta sensorial en los roedores (Guselnikov y Supin, 1968., Myslobodsky, 1976) se producen por fases de potenciales despolarizantes con una onda de larga duración de inhibición postsináptica. Consistente con estos hallazgos, la liberación de GABA endógeno desde la corteza cerebral es mayor durante el sueño que durante la vigilia (Jasper y cols, 1965) mientras la activación producida por la estimulación de la FR se acompaña por una reducción de los niveles GABA (Jasper y Koyama, 1969). Asimismo la capacidad del GABA para sincronizar el EEG, decrementar la activación y disparar el sueño puede estar mediada por la DA y la acetilcolina (Ach) (Holman y cols, 1977).

Manipulación farmacológica de GABA inhibiendo su síntesis o estimulando su producción. De manera general, los fármacos que impiden la síntesis de GABA, su liberación o la interacción con su receptor, producen convulsiones. Así, las hidrazidas (Isonicotinil-hidrazida, Tiosemicarbazida, Semicarbazida) cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la GAD (glutamato decarboxilasa) por atrapamiento del grupo carbonilo del fosfato de piridoxal (PLP); las PLP-hidrazonas (glutamil-hidrazona, hidrazona no sustituida, mono y dimetil-hidrazona) cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la cinasa del piridoxal; los análogos del PLP (fosfato de desoxipiridoxina, metoxipiridoxina) que inhiben la GAD por antagonismo con el PLP; el ácido mercaptopropiónico, la alilglicina, la alta presión de oxígeno, inhiben la GAD por acción sobre la apoenzima; la tóxina tetánica, que inhiben la liberación; el rojo de rutenio que interrumpe la entrada de Ca^{2+} ; y los antagonistas del receptor, la bicuculina

y la picrotoxina; todas estas drogas producen convulsiones y disminuyen la concentración de GABA (Tapia, cit. Pasantes-Morales y Arechiga, 1983).

La epilepsia, alteración neuropatológica que se asocia con una excesiva descarga neuronal que conduce a ataques y convulsiones, se acompaña de alteraciones en el sistema GABAérgico. Estudios recientes apoyan una relación entre bajos niveles de GABA y epilepsia. Se ha reportado que los niveles de GABA en el CFS de pacientes epilépticos y niños con convulsiones febriles son más bajos que en los controles sin desórdenes neurológicos (Maksay y Ticku, 1985., Schmidt y Löscher, 1981., Wood y Peesker, 1973). Los niveles de GAD en el foco epiléptico de pacientes con epilepsia intratable son mucho más reducidos comparado con el tejido normal de los mismos pacientes en 60-70% de los casos (Lloyd y cols, 1986). Estudios en animales concuerdan con el hecho de que la inhibición de la actividad GABAérgica bloqueando ya sea la síntesis de GABA, los receptores de GABA_A o ionóforos de Cl⁻ elicit ataques en ratas y ratones (Lloyd y cols, 1986., Meldrum, 1975., Wood y Peesker, 1973., Worms y Lloyd, 1981).

El bloqueo de los potenciales postsinápticos inhibitorios tempranos con bicuculina o picrotoxina en la corteza cerebral en humanos conduce a la generación de actividad epileptiforme paroxística (McCormick, 1989). Bowers y cols (1991) encontraron que la adrenalectomía en ratones -cirugía que decrementa la concentración de GABA en el SNC (Miller y cols, 1978., David y Kalyankar, 1986)- reduce significativamente los umbrales a las crisis inducidas por bicuculina en ratones LS (Long Sleep) y SS (Short Sleep). Además, Turski y cols (1986) encontraron que administrando Pilocarpina, un agonista colinérgico muscarínico cuya acción es convulsivante, se produce un decremento sustancial en la actividad de la GAD en la sustancia

nigra, tectum, septum, corteza temporal, hipocampo, corteza piriforme de la amígdala y tálamo; cuando se administra Diacepam se previenen las crisis conductuales y electroencefalográficos, así como las secuelas morfológicas y bioquímicas a largo plazo de las crisis producidas por pilocarpina.

Por otro lado, en varios estudios se han reportado efectos sedantes por la inhibición de la GABA-transaminasa (GABA-T, la enzima principal responsable para la degradación del GABA) o por el empleo de agonistas de GABA. Se ha observado somnolencia en pacientes con corea de Huntington tratados con beta-paraclorofenil-GABA, un derivado lipofílico del GABA (Anden y cols, 1973). Ensayos clínicos con di-n-propilacetato también han indicado que la somnolencia puede ser uno de sus efectos colaterales (de Biolley y Sorel, 1969). Otro análogo del GABA, el ácido hidrazinopropiónico (Van Gelder, 1969) y el agonista de GABA muscimol (Scheel-Kruger y cols, 1978) producen sedación. Las BZ, las cuales incrementan la transmisión GABAérgica y potencian los efectos del GABA (Haefely, 1978) interfieren con el sueño MOR y NoMOR (Fisher y cols, 1973, Hartmann, 1978). Algunos efectos de la melatonina, conocida como hormona inductora de sueño, son probablemente mediados por un incremento del GABA (Anton-Tay, 1971).

Un hallazgo interesante e inesperado fue obtenido por Myslobodsky y Mansour (1979), los cuales observaron que la administración sistemática de inhibidores de GABA-T, el gamma-acetilénico-GABA (100mg/kg) y el gamma-Vanílico-GABA (1200mg/kg) producen somnolencia e hipersincronización EEG reminiscente de signos electrográficos de epilepsia petit mal. De manera similar, la administración sistemática del antagonista del GABA, picrotoxina

(3-4 mg/kg) produce un período corto de sedación que precede el desarrollo de sacudidas mioclónicas y descargas de ondas espiga. Ante inusitados resultados, los autores concluyen que la hiperactividad del sistema GABAérgico tal como su hipoactividad podrían mediar la somnolencia patológica asociada con diferentes formas de epilepsia.

Chase y cols (1997), con el fin de investigar la participación de las células gabaérgicas en la generación del sueño MOR, administraron microinyecciones de GABA y bicuculina en el núcleo pontis oralis (se ha propuesto que las poblaciones neuronales en la vecindad de este núcleo participan en la generación del sueño MOR -Baghdoyan y cols, 1987; Lai y Siegel, 1991; Onoe y Sakai, 1995-), concluyendo que las neuronas GABAérgicas en este núcleo juegan un papel importante en la generación del sueño MOR y en la inhibición motora característica de esta fase.

Seiler y Grauffel (1992) encontraron que dos inhibidores de GABA-T Vigabatrin y (S)-4-allenylGABA previenen la hiperactividad producida por Fenciclidina (PCP), y asumieron que los efectos anticonvulsivantes y el antagonismo de la hiperactividad se deben a un incremento de GABA cerebral. También utilizando un inhibidor de GABA-T, el Sulfato-O-etanolamina (EOS), Taira y cols (1992), encontraron una alteración en la conducta de ratones en las pruebas de campo abierto (open-field), indicando en general un decremento en la ambulación y en el número de veces que las ratas rozan sus patas traseras así como un incremento en la defecación. El hecho de que en las ratas tratadas con EOS se encontrara una reducida actividad, así como una deteriorada habituación en la prueba de campo abierto, puede explicarse por el hecho de que el EOS dañó la actividad de GABA-T, provocando un aumento

de la densidad de GABA cerebral.

Un trabajo, cuyos resultados presentan una relación indirecta de los efectos sedantes del GABA, fue el llevado a cabo por Dudek y Phillips (1989). El objetivo era evaluar el efecto de drogas GABAérgicas sobre la narcosis inducida por el ETOH (etanol) midiendo el reflejo de enderezamiento (LRR) en ratas LS y SS. Los principales hallazgos fueron que la bicuculina y la picrotoxina, antagonizaron la sedación en ratones SS pero no en ratones LS, y que la bicuculina inesperada y marcadamente potenció la sedación en ratones LS. Los agonistas muscimol y AOA (ácido aminooxiacético) potenciaron la sedación del ETOH más en ratones LS que en ratones SS, y la sedación producida por pentobarbital fue antagonizada por la picrotoxina en ambas líneas. Estos hallazgos sugieren que el sistema GABAérgico en ratones SS y LS no funciona de la misma forma o no son estructuralmente idénticos.

Por último, un estudio en el que se aplicó Fengabina, -un nuevo agente GABAérgico antidepressivo que aumenta los niveles de GABA cerebral-, invierte el déficit de evitación pasivo en ratas bulbectomizadas, antagoniza el déficit de escape en el modelo de indefensión aprendida y decremента el sueño MOR -decremento en el porcentaje y en el número de fases del sueño MOR e incremento en la latencia de la primera fase del sueño MOR- (Lloyd y cols, 1987). Este estudio revela indirectamente el papel del GABA en el sueño, ya que como se sabe la depresión involucra una disminución en el nivel de GABA cerebral y alteraciones en el sueño, tales como una reducida latencia en el primer episodio MOR, un aumento significativo en el porcentaje del primer episodio MOR, así como un aumento general en la duración de los episodios MOR; la fengabina invirtió estos déficits debido a un aumento en los niveles de GABA cerebral, aboliendo

el estado depresivo y normalizando la estructura del sueño.

Aunque los datos anteriores nos proporcionan un panorama más o menos claro de los efectos conductuales producidos por el aumento o la disminución de contenido de GABA cerebral mediante la manipulación farmacológica de su síntesis o degradación, es necesario continuar en la búsqueda del papel del GABA en la estructura del sueño, ya que aún quedan múltiples preguntas a resolver, entre ellas el papel del GABA en el sueño MOR y NoMOR, su rol en el disparo del sueño, en el comienzo del sueño MOR, y en todas las variables contempladas en la estructura del sueño, así como su papel modulador sobre otros neurotransmisores implicados en el sueño como la 5-HT, la NE, la melatonina, la acetilcolina, etc.

Transtornos Psiquiátricos y GABA. Aproximadamente desde hace dos décadas, diversos estudios han establecido la relación entre la anormalidad del sistema GABAérgico y diversos síndromes neuropsiquiátricos (Enna, 1980 a y b; Enna y Haggi, 1979). Así, síndromes tales como la epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y depresión presentan de manera general un déficit ya sea de receptores de GABA, de neuronas GABAérgicas o de contenido de GABA en diversas estructuras del Sistema Nervioso (Van Gelder y cols, 1972; Enna y cols, 1979; Perry y cols, 1973; Enna y cols, 1976b; Enna y cols, 1976a; Lloyd y cols, 1977b; Enna y cols, 1977; Hornykiewicz y col, 1976; Laaksonen y cols, 1978; Lloyd y col, 1977a; Reisine y cols, 1977, 1978; Roberts, 1972; Maggi y Enna, 1980).

Asimismo, estos desórdenes neuropsiquiátricos presentan diversas alteraciones en la estructura del sueño (q. v. Tabla 2.2.1).

Tabla 2.2.1. Muestra la dirección de las variables de la estructura del sueño en diferentes desórdenes neuropsiquiátricos. ↓: Decremento; ↑: Incremento; -: no existen datos al respecto. TST (tiempo de sueño total); LS (Latencia de sueño); DI (Despertares intermitentes); Lat MOR (Latencia de movimientos oculares rápidos); Dur MOR (Duración de movimientos oculares rápidos).

| Desórdenes Neuropsiquiátricos | TST | LS | DI | Fases 1-2 | Fases 3-4 | Lat MOR | Dur MOR |
|-------------------------------|-----|----|----|-----------|-----------|---------|---------|
| Epilepsia | - | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| Depresión | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | ↑ |
| Alzheimer | - | ↑ | ↑ | - | ↓ | ↑ | ↓ |
| Parkinson | - | ↑ | ↑ | - | ↓ | - | ↓ |
| Huntington | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | - | ↓ |
| Esquizofrenia | - | - | - | - | ↓ | ↓ | ↓ |

En la depresión, hay una disminución en el tiempo total de sueño (Heider, 1968, cit Polaino-Lorente, 1989; Gillin y Borbély, 1985; Snyder, 1969a; Lowy y cols, 1971); aumento en la latencia del sueño (Gillin y Borbély, 1985; Heider, 1968, cit Polaino-Lorente, 1989); aparecen frecuentes activaciones durante la noche (Heider, 1968, cit Polaino-Lorente, 1989; Gillin y Borbély, 1985; Díaz-Guerrero y cols, 1946; Zung y cols, 1964; Snyder, 1969b); se encuentran reducidas las fases 3 y 4 y aumentadas las fases 1 y 2 del sueño NoMOR (Gillin y Borbély, 1985; Gillin y cols, 1979; Beersma y cols, 1983; Zimmer, 1985; Gresham y cols, 1965; Hawkins y Mendels, 1966; Snyder, 1968); disminución en la latencia MOR (Lahmeyer y cols, 1983; Foster y cols, 1976, cit Polaino-Lorente, 1989; Snyder, 1968; Gresham y cols, 1965; Kupfer y Foster, 1972; Gillin y cols, 1979; Akiskal y cols, 1980; Rush y cols, 1982; Giles y cols, 1987; Giles y cols, 1990; Reynolds y Kupfer, 1987; Mendelson, 1987; Kupfer,

Giles y cols, 1987; Giles y cols, 1990; Reynolds y Kupfer, 1987; Mendelson, 1987; Kupfer, 1978; Reynolds y cols, 1982; Gillin y Borbely, 1985); así como un incremento en la cantidad de sueño MOR (Gillin y Borbely, 1985; Reynolds y Kupfer, 1987; Mendelson, 1987).

En epilepsia se observan las siguientes alteraciones del sueño: una reducción en el tiempo de sueño MOR (Declerck y cols, 1982; Besset, 1982; Hamel y Sterman, 1982; Rosen y cols, 1982; Landau-Ferey, 1982); un incremento en la vigilia después del comienzo del sueño (Halasz, 1982; Montplaisir y cols, 1982; Besset, 1982; Baldy-Moulinier, 1982; Rosen y cols, 1982; Landau-Ferey, 1982); incrementos en el tiempo de sueño NoMOR (Estados 1-2; Montplaisir y cols, 1982; Declerck y cols, 1982; Besset, 1982) y un incremento en la latencia del comienzo del sueño (Halasz, 1982; Montplaisir y cols, 1982; Hamel y Sterman, 1982) y latencia MOR (Besset, 1982).

Los estudios de sueño en esquizofrenicos establecen una latencia MOR disminuida (Reich y cols, 1975 -pacientes esquizoafectivos-; Gulevich y cols, 1967; Durrigl y cols, 1973; Stern y cols, 1969; Jus y cols, 1973; Azumi, 1966); una cantidad de MOR también disminuida (Azumi, 1966; Lairy y cols, 1965; Vincent y cols, 1968; Rogina y cols, 1968; Kupfer y cols, 1970; Kunugi, 1970; -en esquizofrénicos agudos-); así como una disminución en el sueño delta (Caldwell y Domino, 1967; Caldwell, 1969; Lairy y cols, 1965; Jus y cols, 1968; Feinberg y cols, 1969; Stern y cols, 1969; Itil y cols, 1970; Kupfer y cols, 1970; Kunugi, 1970).

Dentro de los desórdenes neurodegenerativos, los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan un aumento en la latencia del sueño, despiertan con mayor frecuencia durante la

noche, muestran una latencia MOR incrementada e invierten menos tiempo en el SOL y MOR (Prinz, y cols, 1982a; Prinz, cols, 1982b; Prinz y cols, 1987; Vitiello y cols, 1984; Vitiello, y cols, 1990). En pacientes que sufren enfermedad de Parkinson se observa un incremento en la latencia del sueño y el tiempo de vigilia nocturna, decremento en las cantidades de sueño MOR y SOL (Friedman, 1980; Kales, y cols, 1971) en pacientes con enfermedad de Huntington severamente afectados se ha encontrado un incremento de la vigilia durante la noche, larga latencia del sueño, decremento en el tiempo total de sueño, e incremento en las fases 1 y 2 con decremento en los estados 3-4 y MOR (Hansotia y cols, 1985).

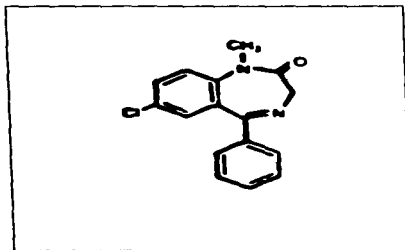
Lo anterior nos permite apreciar diversas similitudes en las alteraciones del sueño en los diferentes desórdenes neuropsiquiátricos: una latencia del sueño muy tardía, un número mayor de despertares intermitentes durante la noche, una disminución en los estados 3-4 del sueño NoMOR, así como una disminución en la cantidad de sueño MOR (a excepción de la depresión en la cual se encuentra incrementada).

Una posible explicación para las alteraciones del sueño en pacientes neuropsiquiátricos podría ser un desequilibrio en el sistema GABAérgico. Así, éste sistema podría estar implicado en los mecanismos del inicio del sueño, en la deactivación de los estados 1 y 2 y la activación de los estados 3 y 4 del sueño NoMOR, así como probablemente en la continuidad y duración del sueño MOR, trabajando sinérgicamente con diversos neurotransmisores implicados en el proceso de sueño-vigilia.

2.3. DIACEPAM (VALIUM).

Los compuestos como el clordiazepóxido, diacepam, oxacepam, clorazepato, lorazepam y prazepam se sintetizaron inicialmente en la década de 1930. La primera benzodiazepina de éxito, el clordiazepóxido, fué desarrollada por el grupo de Sternbach en los Laboratorios Roche a fines de la década de 1950.

Química. Estructura del Diazepam.



Propiedades Farmacológicas. Por sus acciones sobre el SNC, los efectos más prominentes del diacepam son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular y actividad anticonvulsiva.

Absorción, distribución, biotransformación y excreción. El diacepam es una de las benzodiazepinas de absorción más rápida y alcanza su concentración máxima aproximadamente en una hora en adultos y solo en 15 a 30 minutos en niños y ancianos. Este fármaco se une a las proteínas plasmáticas en casi un 99%. El volumen de distribución del diazepam es de 1.1 litros por kilogramo. La farmacocinética del diazepam se complica con una aparente circulación enterohepática. La vida media generalmente citada para la fase de eliminación de la droga no

representa exactamente la cinética de la primera fase distributiva, que puede tener importancia clínica. Por ejemplo, la vida media distributiva (alfa) del diazepam es de unas 2.5 horas, y el tiempo medio de eliminación (beta) es inicialmente de 5 días y más aún después de tratamiento prolongado. Así, durante la primera fase de distribución puede haber una considerable secreción biliar de la droga, horas después se produce una oleada en la concentración plasmática cuando la droga se reabsorbe y surgen sus efectos farmacológicos. Los alimentos aumentan este retorno tardío de diazepam al plasma (Linnoila y cols, 1975). La presencia de la droga o sus metabolitos en las heces después de la administración intravenosa, también sugiere que existe una secreción hepática en la bilis. De tal forma, casi todas las biotransformaciones parecen producirse en el hígado. El principal metabolito de diazepam, el derivado N-desmetílico, es biológicamente activo; otros metabolitos activos son un derivado hidroxilado en el anillo y el oxacepam, desmetilado e hidroxilado. Tanto la droga madre como el metabolito desmetilado tienen una vida media plasmática de 1 a 2 días o más. Casi todas las benzodiazepinas se excretan totalmente en la orina en forma de metabolitos oxidados y conjugados como glucurónidos. (Los datos globales de la farmacocinética del diazepam se presentan en la tabla 2.3.1).

Las concentraciones plasmáticas efectivas del diazepam son de >600 ng/ml.

El diazepam se vende en tabletas de 2, 5 y 10 mg y en solución (10mg/2ml) para inyección. La dosis habitual para adultos y niños mayores es de 2, 5 o 10 mg según lo requerido, en una dosis diaria de 4-40 mg si son tabletas; y 10mg/2ml con una dosis diaria de 2-20 mg (i.v por dosis) con dosis diarias extremas de 40mg en el caso de tabletas y 30 mg (i.v.) en el caso de ampollitas (q.v. Tabla 2.3.2).

**Tabla 2.3.1. Farmacocinética del Diacepam (Tomado de Goodman y Gilman, 1985).
DIACEPAM***

| Disponibilidad oral (%) | Excreción urinaria (%) | Ligado al plasma | Clearance |
|---------------------------|------------------------------------|---|---|
| 100 ± 14 | (1 | 98.7 ± 0.2 ↓ Urem, Cirr Neo, Alb ^b → Anc | 0.38 ± 0.06 ^c ↓ Cirr, Hep → Anc, Smk ↑ Alb |
| Dist. Vol (litros/kg) | Vida Media | Concentrac. efectivas | Concentrac. Tóxicas |
| 1.1 ± 0.3 ↑ Cirr, Anc Alb | 20-90 ^d ↑ Anc, Cirr Hep | > 600 ng/ml ^e | - |

a. El diazepam se metaboliza principalmente al compuesto activo, desmetildiazepam

b. Alcohólicos

c. Calculada suponiendo 70 kg. Valores esencialmente idénticos se obtuvieron después de dosis orales (Eatman y col, 1977) suponiendo F=1

d. Dependiendo de la edad

e. Para control de crisis epilépticas. Hay mala correlación entre las concentraciones plasmáticas de diazepam y su efecto ansiolítico (Tansella y cols, 1978) pero estos efectos son probables con concentraciones de 400-600 ng/ml (Tomado de Goodman y Gilman, 1985)

Tabla 2.3.2. Vías de administración y dosis del Diacepam.

| Nombre no comercial | Nombre comercial | Formas de dosif. (mg) | Dosis diaria habitual (mg)** | Dosis diarias extremas (mg) |
|---------------------|------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Diacepam | Valium | (T)2,5,10 (A)10/2 ml (F)50/10 ml (J)10/2 ml | 4-40 2-20 (i.v) por dosis | 2-40 30 (i.v) |

T= Tableta, C= Capsula, A= Ampolleta, F= Frasco, J= Jeringa

** la dosis diaria se da en miligramos totales por día, suponiendo que las dosis se dividen en dos a cuatro porciones por día. Todas las dosis son para adultos y adolescentes. El diazepam puede tomarse en dosis diarias divididas de 3 a 10 mg en niños mayores de 6 meses. Para los más pequeños, consultar las instrucciones del fabricante

Los efectos secundarios que pueden esperarse con los depresores del SNC (somnia y ataxia), son extensiones de las acciones farmacológicas de estas drogas. Con el diazepam pueden esperarse efectos ansiolíticos con concentraciones sanguíneas de 400 a 600 ng/ml, y algunos efectos sedantes y el deterioro psicomotor comienzan con concentraciones

inmediatamente superiores a 300-400ng/ml, con grosera intoxicación del SNC a concentraciones mayores de 900 a 1000 ng.

Pero en general, los principales efectos secundarios son: somnolencia, mareo, parestesias, náuseas, vómito, hipotensión y rash cutáneo.

2.4. DIAZEPAM Y SUEÑO

El diazepam es una droga benzodiazepínica que tiene acciones ansiolíticas, anticonvulsivantes, relajantes y sedativas. Su acción en el SNC es básicamente a través de su enlace a sitios de reconocimiento en el complejo receptor $GABA_A/BZ/Cl$, específicamente en el receptor de Benzodiazepinas. El diazepam como cualquier otra benzodiazepina, incrementa la eficiencia de GABA para abrir el canal de cloro, permitiendo que el canal se abra con concentraciones de GABA muy bajas, lo cual a su vez incrementa el flujo de iones de cloro facilitando las acciones inhibitorias de este neurotransmisor.

Aunque básicamente el diazepam tiene amplio uso como ansiolítico, se ha mostrado que también posee efectos hipnóticos sedantes en dosis de 5 y 10 mg en varios estudios (Borenstein y Cujo, 1974., Kales y Scharf, 1973., Itil y cols, 1972) y es común su uso como hipnótico. Asimismo, aunque la droga no está indicada para el tratamiento específico del insomnio por The Food and Drug Administration, se usa con frecuencia en el tratamiento adjunto de este trastorno del sueño.

Respecto al efecto del diazepam para la inducción y mantenimiento del sueño (que incluyen variables tales como: latencia del sueño, tiempo de vigilia total, tiempo de sueño total, número de despertares, entre otras), Kales y cols (1988) estudiaron a seis pacientes que sufrían de insomnio y les administraron 10 mg de diazepam por noche durante siete noches consecutivas. Encontraron un decremento significativo en la latencia del sueño, en el tiempo de vigilia después del comienzo del sueño, en el tiempo total de vigilia, y en el porcentaje de vigilia

en la primera tercera parte de la noche, así como un incremento significativo en el porcentaje de sueño. De igual manera Nicholson y cols (1976) encontraron un incremento en el tiempo total de sueño con dosis de 5 y 10 mg de diazepam; Seidel y cols (1985) también encontraron un aumento en el tiempo total de sueño, así como una disminución en la latencia del sueño en sujetos sanos que recibieron 10 mg de diazepam al día, por un período de 7 días, registrando el sueño durante el 1° y 7° día de tratamiento. Asimismo, Luna-Villegas (1997) encontró una disminución en la latencia del sueño (aunque sus resultados tuvieron un significado estadístico de $p=0.09$) con la administración de 10mg de diazepam en hombres sanos. Bonnet y cols (1981), también con sujetos sanos, no observaron efectos significativos en el porcentaje de vigilia, número de despertares, eficiencia de sueño y latencia de sueño.

Los efectos del diazepam en los parámetros de los estados del sueño incluyen un decremento en el porcentaje del estado 1 del sueño (Bonnet y cols, 1981., Kales y cols, 1988., Luna-Villegas y cols, 1994., Luna-Villegas, 1997); un aumento en el estado 2 (Kales y cols, 1988., Bonnet y cols, 1981., Seidel y cols, 1985); un decremento en los estados 3 y 4 del sueño (Seidel y cols, 1985., Kales y cols, 1988) y ninguna modificación en los parámetros de sueño MOR (Luna-Villegas y cols, 1994., Seidel y cols, 1985., Bonnet y cols, 1981) a excepción del trabajo de Kales y cols (1988) donde se informó de un incremento en la latencia MOR así como un decremento en la la tercera parte de la noche en el porcentaje MOR.

En general las benzodiazepinas acortan la latencia de sueño, incrementan la cantidad de sueño NoMOR e inhiben el sueño MOR. Además, reducen la actividad delta e incrementan los husos de sueño durante el sueño NoMOR (Borbély y cols, 1985., Dijk y cols, 1989., Trachsel

y cols, 1990., Mendelson y Martin, 1990., Lancel y Faulhaber, en prensa).

Los datos obtenidos respecto a la inducción y mantenimiento del sueño así como los parámetros de los estados del sueño con la administración de diazepam se muestran en las tablas 2.4.1 y 2.4.2.

Tabla 2.4.1. Inducción y mantenimiento de sueño producto de la administración de Diazepam.

| Inducción y Mantenimiento del Sueño | Tiempo Total de Sueño | Latencia de Sueño | No. de Despertares |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| | ↑ | ↓ | ↓ |

Tabla 2.4.2. Organización del sueño bajo la administración de Diazepam.

| Organización del sueño. | Fase 1 | Fase 2 | Fase 3-4 | Latencia MOR | % MOR |
|-------------------------|--------|--------|----------|--------------|-------|
| | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |

2.5. ZOLPIDEM (STILNOX).

El Zolpidem (Stilnox) es un agente hipnoselectivo creado en 1988 por el Laboratorio de Estudio e Investigación del grupo Synthelabo. Fué el producto de la búsqueda de un hipnótico ideal capaz de inducir y mantener el sueño, respetando su arquitectura, y desprovisto de efectos residuales al día siguiente de su uso, en fin, un fármaco cuyos efectos fueran lo más cercano al sueño fisiológico.

El descubrimiento de sitios de unión específicos para las benzodiazepinas, las cuales aparecen como moduladores del complejo macromolecular GABA_A/canal de cloro, ha estimulado y facilitado la investigación de moléculas con estructura química nueva que tienen una afinidad para dichos sitios (como el caso de Zolpidem).

El principio activo del Stilnox es el hemitartrato de Zolpidem. De la familia de las imidazopiridinas, Zolpidem es el que presenta la mayor actividad hipnótica, asociada a una magnífica absorción (que se traduce en la notable rapidez con que aparecen sus efectos), y una vida semibreve de eliminación.

Composición.

| | |
|--------------------------|---------|
| Núcleo | |
| Hemitartrato de Zolpidem | 10.0 mg |
| Lactosa | 91.0 mg |
| Celulosa microcristalina | 12.1 mg |

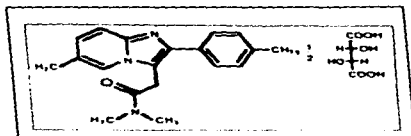
| | |
|------------------------------------|---------------|
| Metilhidroxipropil celulosa | 2.5 mg |
| Carboximetil almidón sólido | 3.8 mg |
| Estearato magnésico | 0.6 mg |

Revestimiento

| | |
|--|----------------|
| Metil hidroxipropil celulosa | 5.76 mg |
| Dióxido de Titánio (suspensión) | 1.68 mg |
| Polioxietilenglicol 400 | 0.56 mg |

Fórmula Química.

Zolpidem es hemitartrato de N, N, 6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo 1, 2-a-piridina-3-acetamida.



Presentación. Comprimido blanco, divisible, con una dosis de 10 mg de principio activo, que corresponde a la posología normal.

Además del principio activo contiene excipientes utilizados habitualmente.

Mecanismo de acción. Zolpidem se une específicamente al receptor w1 que forma parte del complejo macromolecular GABA_A/H₂/canal de cloro; posee una actividad intrínseca y una afinidad superior a la de los otros ligandos conocidos. Zolpidem no tiene afinidad por el receptor w2 de la médula espinal y una afinidad muy débil para el receptor periférico w3.

La selectividad de Zolpidem por el receptor w1 se ha confirmado tanto en preparaciones membranosas de cerebro de rata como en estudios radiográficos en los que se ha utilizado Zolpidem radioactivo. Estos estudios muestran que el fármaco tiene una afinidad preferente por las regiones que poseen, sobre todo, receptores w1 como el cerebelo, el colículo inferior, la parte reticular de la sustancia negra y la capa IV del cortex cerebral.

En el córtex de la rata, la unión de Zolpidem se refuerza en presencia de GABA, así como con la presencia de iones de cloro, lo que indica que el sitio de acción de Zolpidem se asocia al complejo w1/ GABA_A/canal de cloro.

La suave actividad miorelajante de Zolpidem podría estar ligada a la ausencia de afinidad por el receptor w2. La alta actividad intrínseca de Zolpidem, unida a su selectividad por el receptor w1 asociado al complejo GABA_A/canal de cloro, puede explicar la especificidad de sus efectos hipnóticos, característica de una imidazopiridina.

Farmacocinética. En humanos, los estudios farmacocinéticos revelan que el Zolpidem se absorbe rápidamente (el pico plasmático se alcanza a las 1.8 horas), que guarda una correlación lineal con las dosis administradas (5 a 20 mg) y con una vida media de eliminación de 2.4 ±

0,2 horas (0,7 A 3,5 horas). El fármaco se elimina principalmente por vía metabólica, siendo sus metabolitos inactivos.

Las propiedades farmacocinéticas de Zolpidem no son influenciadas por la alimentación, el alcohol y la cafeína; ni por la administración concomitante de una larga serie de ciertos fármacos (imipramina, clorpromazina, haloperidol, warfarina, cimetidina, ranitidina). Tampoco modifica la cinética de estos fármacos cuando se administran simultáneamente. Zolpidem no es un inductor ni inhibidor enzimático.

El moderado aumento de la fracción libre no tiene ninguna consecuencia para el paciente con insuficiencia renal. Por el contrario, la concentración máxima en el caso de insuficiencia hepática y en el sujeto anciano, justifica ciertas precauciones en su empleo.

Resumiendo, el perfil farmacocinético de Zolpidem refleja que la molécula, además de una buena biodisponibilidad y de una rápida absorción, presenta una semivida breve, en ausencia de metabolitos farmacológicamente activos, produce una rápida inducción del sueño con una nula probabilidad de acumulación y de un efecto sobre la calidad de vida del día siguiente.

Efectos colaterales y tolerancia. Las manifestaciones no deseadas observadas con mayor frecuencia se relacionan directamente con su actividad farmacológica y dependen de la dosis. Se trata, principalmente, de somnolencia o vértigo. Además de cefalea, náuseas y otros trastornos digestivos. Estos últimos han aparecido igualmente bajo el tratamiento con placebo y no parecen estar ligados directamente al mecanismo de acción de Stilnox. En cuanto a las

caídas y a los episodios de confusión, han ocurrido esencialmente en pacientes de 70 años o más, tratados con dosis iguales o superiores a 20 mg/día. En tales pacientes, las afecciones concomitantes a los trastornos del sueño y los tratamientos asociados, constituyen factores de riesgo importantes. Los trastornos mnésicos son raros (1.6%) y se han observado en pacientes despertados precozmente, poco después de haberse dormido.

La tolerancia biológica de Stilnox ha sido siempre excelente, sea cual sea la posología utilizada. No se ha observado ninguna alteración de los parámetros cardiovasculares y respiratorios.

Finalmente, no existen reportes de signos que puedan evocar una posible farmacodependencia durante tratamientos prolongados (hasta 6 meses). De la misma manera no se ha constatado algún efecto de rebote o fenómeno de abstinencia al finalizar el tratamiento.

2.6. ZOLPIDEM Y SUEÑO

Los efectos de Zolpidem en el mantenimiento y estructura del sueño dependen en cierto grado de la edad de los sujetos, su administración a sujetos normales sanos o insomnes y la dosis y el período en el que el fármaco es administrado.

Lund y cols (1988) utilizaron a sujetos normales sanos sin disturbios del sueño con un rango de edad de 23-36 años, y les administraron Zolpidem (10 y 20 mg.), Lormetazepam (1.0 mg.), triazolam (0.5 mg.), o placebo, de manera simple-ciego en cinco secuencias experimentales, cada una de 2 días en el laboratorio (Día 1: placebo; Día 2: fármaco o placebo) con intervalos de 5 días de lavado. Encontraron que ambas dosis de Zolpidem disminuyen significativamente la latencia de sueño y sólo con 10 mg. la fase 1 del sueño. Asimismo, encontraron un incremento en el tiempo total de sueño con ambas dosis de Zolpidem y ningún cambio en la fase 2, 3-4, latencia de sueño MOR y porcentaje de sueño MOR.

También con individuos sanos, Merlotti y cols (1989) utilizaron 5 dosis diferentes de Zolpidem (2.5, 5.0, 7.5, 10 y 20 mg.) administradas en 6 períodos de 3 noches (2 primeras noches: fármaco; tercera noche: placebo) separadas por 4 días de lavado en casa. Encontraron que la latencia de sueño disminuyó con todas las dosis utilizadas, el tiempo total de sueño incrementó con las dosis de 7.5, 10 y 20 mg., el porcentaje del estado MOR disminuyó con la dosis más alta (20 mg.) y los parámetros de mantenimiento del sueño, Estados 1,2,3-4 y la latencia MOR no se alteraron con ninguna de las dosis administradas.

Nicholson y Pascoe (1986) administraron 10 mg. de diazepam y 10, 20 y 30 mg. de Zolpidem a individuos sanos de dos rangos de edad (18 a 23 años y 45 a 52 años), y encontraron que en los sujetos más jóvenes hay un incremento en la latencia de sueño MOR con todas las dosis de Zolpidem, una disminución en el estado 2 del sueño y un incremento en el estado 3 con la dosis más alta de Zolpidem, así como un incremento de la fase 3-4 con 20 y 30 mg. de Zolpidem. Por otro lado, en sujetos de mediana edad, encontraron una disminución en la duración de la vigilia durante la noche con todas las dosis, una disminución en el número de despertares con 20 y 30 mg., una disminución en el estado 1 del sueño con 30 mg. y un incremento en el estado 2 (30 mg.) y en la latencia del sueño MOR (20 y 30 mg.).

Luna-Villegas (1997) aplicó 7.5 mg. de Zolpidem una sola toma a sujetos sanos y encontró que este fármaco disminuye el porcentaje de la fase 1 y el porcentaje del sueño MOR aunque este último no alcanzó significado estadístico.

Los resultados de los anteriores estudios llevados a cabo en sujetos sanos muestran que el Zolpidem resulta un hipnótico altamente eficaz a bajas y altas dosis, en particular al mejorar el tiempo total de sueño y la latencia de sueño y, en menor grado, la vigilia nocturna. De manera contraria, el Zolpidem tiene poco efecto en la estructura del sueño encontrándose cambios significativos sólo a altas dosis. Asimismo, es complicado analizar los resultados en sujetos normales, ya que los valores de los parámetros de su sueño son difíciles de mejorar aun con la administración de fármacos.

La ausencia de efectos del Zolpidem sobre la estructura del sueño de sujetos jóvenes

sanos, fue encontrada también por Kurtz y cols (1988) pero en ancianos sanos a los cuales se les administraron 10 mg. de Zolpidem durante 7 días. Sin embargo, contrario a lo obtenido con jóvenes sanos, estos autores no encontraron un cambio significativo en el tiempo total de sueño y en la latencia de sueño.

Los insomnes son sujetos ideales para evaluar la eficacia a mediano plazo de las drogas hipnóticas. Este tipo de investigaciones se realizan usando insomnes ligeros, agudos o crónicos, dosis de administración de la droga de una sola toma o administraciones por varios días consecutivos, con dosis mínimas o máximas, o un rango de dosis para medir la respuesta dosis-efecto.

Declerck y cols (1991) administraron de manera doble-ciego mediante un diseño cross-over Zolpidem 10 mg., Flunitrazepam 2 mg. y placebo a sujetos insomnes. Obtuvieron -bajo la administración de Zolpidem- una disminución en la latencia de la Fase 1 y de la Fase 2, así como una disminución no significativa en el número de vigiliats después del comienzo del sueño, sin alterarse ninguno de los demás parámetros del sueño. Los resultados de este estudio (sólo mujeres como sujetos) no son confiablemente interpretables debido a que los parámetros del sueño en la noche de administración de placebo caen dentro del rango de valores normales.

Oswald y Adam (1988) también estudiaron a sujetos insomnes bajo un diseño crossover doble-ciego y administraron placebo y Zolpidem (10 mg. y 20 mg.) en 2 noches consecutivas, separados por 5 días. Encontraron que el tiempo total de sueño incrementó mientras que el tiempo total de vigilia disminuyó con ambas dosis, la latencia de sueño disminuyó sólo con 20

mg. de Zolpidem, la fase 2 incrementó en ambas dosis, la latencia de sueño MOR incrementó mientras el tiempo total de sueño MOR decreció en las primeras 4 horas de registro con 20 mg de Zolpidem y la fase 1 y el SOL no se modificó a ninguna de las dosis. Kryger y cols (1991) observaron resultados semejantes al administrar 10 mg de Zolpidem por 7 días a sujetos insomnes. Las diferencias obtenidas por estos autores fueron una disminución en la latencia de la Fase 1 y en el porcentaje de la misma, un incremento en minutos de la fase 3-4 y ningún cambio en el porcentaje de sueño MOR.

En estos trabajos, los informes subjetivos de los pacientes concuerdan en un grado significativo con las mediciones objetivas de su sueño. Asimismo, no se reportaron efectos residuales tales como rebote de insomnio, mareo, vértigo, problemas de la memoria, somnolencia o relajación muscular. En general los pacientes reportan sentirse bien después del tratamiento con Zolpidem, al considerarlo un buen recurso para mejorar los problemas de sueño (Kryger y cols, 1991).

Cuando se administra una dosis de 10mg de Zolpidem por un período medio entre 14 y 16 días en sujetos insomnes, se observa una disminución en la latencia de sueño, un incremento en el tiempo total de sueño, un decremento en el número de vigiliadas durante el sueño, un incremento en el SOL (Herrmann y cols, 1991; Besset y cols, 1990) un incremento en el porcentaje MOR durante las dos primeras horas (Herrmann y cols, 1991) así como un incremento en el estado 2 durante las últimas 2 noches (Besset y cols, 1990). En estos estudios no se observó modificación en el funcionamiento diurno, daño en las habilidades psicomotoras ni algún otro efecto colateral.

Los resultados difieren cuando el Zolpidem se administra en una dosis de 10 y 20 mg. durante un período prolongado. Así, Wheatley (1989) aplicó dos dosis de Zolpidem (10 y 20 mg.) a 88 pacientes insomnes, durante tres semanas bajo un diseño doble-ciego. Sus resultados mostraron que el Zolpidem en ambas dosis disminuye la latencia de sueño y el número de despertares, mientras que incrementa el tiempo total de sueño sólo con 20 mg.; no se analizaron otros parámetros del sueño.

Por otro lado, Herrmann y cols (1988) administraron durante 4 semanas 20 mg. de Zolpidem a insomnes crónicos y encontraron que este fármaco disminuye la latencia de sueño, aumenta la fase 2, el SOL, la latencia del sueño MOR y decreta el porcentaje de MOR y la fase 1 del sueño; en la fase de retirada del Zolpidem, la latencia de sueño se incrementa, la fase 2 disminuye así como la latencia del SOL.

Vogel y cols (1988) administraron de manera doble ciego durante cinco semanas placebo, 10 y 15 mg. de Zolpidem a pacientes insomnes. Encontraron que ninguno de los tres tratamientos modificó la organización del sueño (Estado 1, 2, 3-4, y MOR) así como las variables de mantenimiento del sueño (tiempo total de vigilia y número de despertares durante la noche).

Lo que es digno de notar en estos trabajos en los que la administración de Zolpidem ha sido por semanas en dosis medias y altas, es la incidencia de efectos colaterales - en mayor grado a la dosis de 20 mg. - tales como sedación, mareo, vértigo y dolor de cabeza (Herrmann y cols, 1988., Wheatley, 1989).

Con el objeto de verificar los efectos de Zolpidem en el sueño, se ha usado la estrategia del cambio de fase como un modelo de insomnio transitorio. Walsh y cols (1990) estudiaron a 30 jóvenes normales sanos, mediante un diseño de dos crossovers independientes con 15 sujetos por crossover (crossover 1: Placebo, Zolpidem 5 mg., Zolpidem 15 mg.; crossover 2: Placebo, Zolpidem 10 mg., Zolpidem 20 mg.) empleando el modelo de tres horas de fase avanzada. Encontraron, en primer lugar, que esta manipulación tuvo poco efecto en las variables polisomnográficas; sólo 7 sujetos en cada grupo mostraron disrupción en el sueño después del avance de fase, por lo que los efectos globales del Zolpidem fueron poco significativos. En segundo lugar, al realizar un análisis de los efectos de Zolpidem en los sujetos en quienes sí se observó una disrupción en el sueño con la manipulación, se encontró lo siguiente: el tiempo total de sueño se incrementó con 10 y 15 mg. de Zolpidem, la vigilia después del comienzo de sueño disminuyó con 20 mg., la latencia de sueño disminuyó con 15 mg., la latencia de la fase 2 disminuyó con 15 mg., el porcentaje de esta fase aumentó con 5 y 15 mg., el porcentaje de sueño MOR disminuyó con 15 y 20 mg., mientras que la fase 1 y el SOI, no se modificaron con ninguna de las dosis administradas.

Vogel y cols (1988) utilizaron el efecto de la primera noche como modelo de sueño transitorio y estudiaron a 235 sujetos. Se administró placebo o una de dos dosis de Zolpidem (7.5 y 10 mg.) a cada grupo de 50 sujetos y placebo o una de dos dosis de Zolpidem (15 y 20 mg.) a cada grupo de 25 sujetos. Se obtuvo lo siguiente: la eficiencia de sueño mejoró con 7.5 y 10 mg., la vigilia durante el sueño disminuyó con 7.5 y 10 mg., la latencia del sueño disminuyó con 7.5, 10 y 15 mg., el porcentaje del sueño delta no se modificó con ninguna de las dosis, el porcentaje de sueño MOR disminuyó con las cuatro dosis, la latencia de sueño MOR

aumentó con las cuatro dosis y los estados 1 y 2 del sueño no se modificaron con ninguna de las dosis.

Los efectos de zolpidem en el mantenimiento y en la estructura del sueño se muestran en la tablas 2.6.1 y 2.6.2 respectivamente.

Tabla 2.6.1. Efecto de Zolpidem en el mantenimiento del sueño en diferentes modelos de investigación. (↓: decremento; ↑: incremento; -: no hay cambio).

| | Latencia de Sueño | Tiempo Total de Sueño | Tiempo Total de Vigilia | No. de despertares |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Sujetos Jóvenes Normales | ↓ 10,20 mg | ↑ 7.5,10,20mg | - | - |
| Sujetos Adultos Normales | - | - | ↓ | ↓ 20,30 mg |
| Insomnes | ↓ 20 mg | ↑ 10,20 mg | ↓ 10,20 mg | - |
| Modelo de Insomnio Transitorio | ↓ 15 mg | ↑ 10,15 mg | ↓ 20 mg | - |
| Efecto la Noche | ↓ | - | ↓ 7.5, 10 mg | - |
| Admon Crónica | ↓ | ↑ 20 mg | - | ↓ |

Aunque los hallazgos anteriormente descritos son contradictorios respecto al efecto de Zolpidem en la estructura del sueño no lo es así respecto a su capacidad hipnótica en el

mantenimiento e inicio del sueño, mostrando además que no tiene efectos residuales durante el día (por su vida media corta y por no tener metabolitos activos), no se presenta efecto de rebote, y no produce tolerancia ni dependencia.

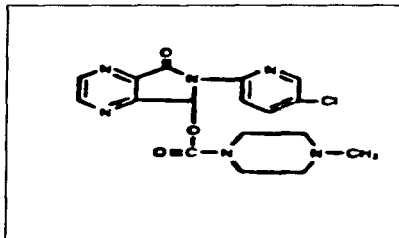
Tabla 2.6.2. Efecto de Zolpidem en la organización del sueño en diferentes modelos de investigación. (↓: decremento; ↑: incremento; -: no hay cambio).

| | Fase 1 | Fase 2 | Fase 3-4 | Lat MOR | % MOR |
|-----------------------------|------------|---------------|---------------|---------------------------|--|
| Sujetos Jóvenes Normales | ↓ 10 mg | ↓ | ↑ 20,30 mg | ↑ | ↓ 20 mg |
| Sujetos Adultos Normales | ↓ 30 mg | ↑ 30 mg | - | ↑ 20,30 mg | - |
| Insomnes | ↓ | ↑ 10,20 mg | ↑ | ↑ 20 mg | ↑ 1as hrs 10mg ↓ 1as hrs 20mg |
| Modelo Insomnio Transitorio | - | ↑ 5,15 mg | - | - | ↓ 15,20 mg |
| Efecto 1a Noche | - | - | - | ↑ 7.5,10,15 y 20 mg | ↓ 5, 7.5,15 y 20 mg |
| Admon Crónica | - | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ |

2.7. ZOPICLON (IMOVANE).

El descubrimiento de las ciclopirrolonas, familia a la que pertenece el Zopiclon (IMOVANE), es el resultado de la voluntad innovadora del grupo Rhône-Poulenc Santé en el dominio de los psicotrópicos. Desde 1970 decidieron investigar moléculas químicamente diferentes de las benzodiazepinas que presentaran en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio una mejor relación riesgo/beneficio. Así, en 1973, se seleccionó Zopiclon, de entre 500 productos de la familia de las ciclopirrolonas por sus cualidades hipnóticas. A continuación se describen sus propiedades:

Química.



Farmacocinética.

1.- Absorción.

- El pico de concentración plasmática (T max) se logra alrededor de los 100 minutos después de la administración, la vida media de absorción es inferior a 30 minutos.

-La administración reiterada no modifica la absorción.

-Los parámetros de absorción son sensiblemente los mismos en el adulto que en el sujeto de edad avanzada.

2.- Biodisponibilidad.

Es del 75% en el adulto y 94% en el sujeto de edad avanzada, la fracción no disponible es metabolizada durante el primer paso hepático.

3.- Distribución.

El Zopiclon se distribuye rápidamente en el organismo. La vida media de distribución es del orden de 2 horas.

El Zopiclon posee propiedades lipofílicas que le confieren un paso precoz en el cerebro.

4.- Enlace con las proteínas plasmáticas.

La distribución rápida del Zopiclon a partir de la circulación se vincula a su débil fijación

a las proteínas plasmáticas (45%).

Este débil enlace con las proteínas, muy inferior al de las benzodiazepinas, explica la ausencia de interacción de orden farmacocinético durante la administración concomitante con los principios activos fuertemente ligados a las proteínas.

5.- Metabolismo y excreción.

El Zopiclon se metaboliza al nivel del hígado. Los dos metabolitos principales son el derivado N-óxido (farmacológicamente activo en el animal) y el derivado N-dimetil (farmacológicamente inactivo en el animal). El producto se elimina por vía urinaria (alrededor del 80%) bajo la forma de metabolitos; muy pocos bajo su forma inalterada (2.4%), así como por las heces (alrededor del 16%).

6.- Perfil Farmacocinético.

-La pendiente de la curva de absorción indica claramente la rapidez de acción. El umbral de acción hipnótica se logra en menos de 30 min y el pico (T max) en 100 min, aproximadamente.

-El tiempo de vida de eliminación es de 5 a 6 horas.

Mecanismo de acción.

El Zopiclon ejerce su acción sobre el complejo receptor $GABA_A/BZ/CI$. Se ha demostrado (Blanchard y cols. 1983., Trifiletti y Snyder, 1984) que el Zopiclon posee una afinidad selectiva por los receptores denominados benzodiazepinas de este complejo receptor. Esta afinidad es, no obstante, diferente de las benzodiazepinas, pues el estudio de las sustancias en cuestión revela que:

-El Zopiclon se fija solo a los receptores cerebrales y no periféricos (especialmente renales).

-Su fijación sobre los receptores cerebrales no se modifica de la misma forma por la añadidura de otros ligandos interesados en la unidad de regulación de los receptores $GABA_A$.

Lo cual significa que Zopiclone se fija bien a los receptores denominados BZ, pero en otro sitio y esto explica, tal vez, las diferencias cualitativas de su acción hipnótica.

Tolerancia.

En el plano farmacológico, los estudios no evidencian el fenómeno de inducción enzimática ni el fenómeno de tolerancia con IMOVANE.

En el plano clínico, los estudios comparativos de dos meses no evidenciaron el fenómeno

de "escape terapéutico" ni el fenómeno de acumulación en los sujetos insomnes crónicos tratados con Imovane 7.5 mg y los estudios multicéntricos, utilizando la misma posología durante períodos que van de 6 meses a un año, finalizaron con las mismas conclusiones (Dreyfus, 1981).

Abstinencia.

En el voluntario sano: Al suspender un tratamiento prolongado (21 días) con Imovane en voluntarios sanos, se han notado sólo cambios subjetivos y muy limitados, pero estadísticamente significativos, a saber, un ligero aumento del nivel de ansiedad y una disminución leve de la cantidad y calidad del sueño.

Los parámetros objetivos medidos (pulso, tensión arterial, potenciales evocados auditivos y temblor de manos) no son diferentes estadísticamente hablando, durante el curso de abstinencia de Imovane, a los períodos de control que precede el tratamiento (Dorian, 1983).

En el sujeto insomne: En la mayoría de los estudios realizados contra un placebo, no se constató diferencia significativa alguna entre los parámetros objetivos registrados en el laboratorio de sueño durante el período de abstinencia del tratamiento con Imovane 7.5 mg y los que se registraron sobre el placebo antes del tratamiento. Se advierte, sin embargo, después de la suspensión de Imovane, un regreso de los parámetros del sueño a sus valores iniciales, pero nunca un agravamiento de estos valores lo cual tiende a probar que Imovane no provoca rebotes de insomnio.

Indicaciones. Todo tipo de insomnio.

Contraindicaciones. Alergia conocida al Zopiclon.

Insuficiencia respiratoria, hepática, renal, embarazo y lactancia.

Los estudios actuales indican que este producto no debe administrarse a niños menores de 15 años.

Interacciones medicamentosas. Sinergia aditiva. Con los depresores neuromusculares (curarizantes, miorrelajantes). Con otros medicamentos depresores centrales (en particular los neurolépticos). Una toma simultánea podría mejorar la sedación.

El riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia se eleva con la asociación de BZ prescritas como ansiolíticos o como hipnóticos.

Efectos residuales. Subjetiva y objetivamente un despertar alerta y dispuesto en sujetos sanos e insomnes.

Efectos indeseables. Se presentan en relación con la dosis y la sensibilidad individual del paciente:

- Amargor bucal, sequedad de la boca.
- Cefaleas, astenia.
- Hipotonía muscular.
- Somnolencia diurna residual.

- Amnesia anterograda.
- Sensación de embriaguez.
- En ciertos sujetos, se han podido observar reacciones paradójicas del tipo de irritabilidad, agresividad, subexcitación, síndrome de confusión onírica.

Con la suspensión repentina de un tratamiento prolongado, puede producirse un síndrome de abstinencia (su ocurrencia será, en principio, rápida tomando en cuenta la vida media corta del zopiclon) con:

-Posibilidad de incidentes menores:

- * Irritabilidad
- * Ansiedad
- * Mialgias
- * Temblores
- * Rebotes de insomnio y pesadillas
- * Nauseas y vómitos

- Y excepcionalmente, incidentes mayores (algunas veces después de unos días, en general precedidos de síntomas menores):

- * Convulsiones aisladas
- * Estado de mal mioclónico con síndrome de confusión

Forma Farmacéutica y presentaciones. Comprimido blanco, con película, divisible dosificado a 7.5 mg de zopiclon.

Modo de empleo y posología.

-Adulto. La posología usual es de 7.5 mg., es decir, un comprimido al momento de acostarse.

-Sujeto de edad avanzada. Se inicia el tratamiento con 3.75 mg., y, si es necesario se pasa a 7.5 mg.

2.8. ZOPICLONE Y SUEÑO.

Zopiclon (Imovane), un fármaco de la tercera generación, con una vida media aproximada de 4-5 hrs muestra su acción hipnótica a través de cambios en las variables de mantenimiento y estructura del sueño, que como se detallara a continuación presenta ciertas diferencias a comparación de ciertas benzodiazepinas.

Zopiclon en general disminuye la latencia de sueño a dosis de 3.75, 7.5 y 10 mg en sujetos sanos (Billiard y cols, 1987; Trachsel y cols, 1990; Kanno y cols, 1993) e insomnes (Jovanovic y Dreyfus, 1983); incrementa el tiempo total de sueño (Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno y cols, 1993); decrementa el tiempo de vigilia total durante la noche en sujetos sanos e insomnes (Nicholson y Stone, 1987; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno y cols, 1993; Luna-Villegas 1997) e incrementa el índice de eficiencia de sueño en sujetos hombres sanos (Luna-Villegas, 1997) y con manipulaciones sobre avance y retraso del sueño (Kanno y cols, 1993) (q.v. Tabla 2.8.1).

Los análisis arrojados por medio de una evaluación subjetiva del sueño con Zopiclon indican que este fármaco mejora la calidad y profundidad del sueño mientras el número de despertares y el tiempo de vigilia total no son modificados (Billiard y cols, 1987); una latencia de sueño reducida y una mejora en el sueño a dosis de 7.5 y 10 mg. (Nicholson y Stone, 1987); reducción en la latencia de sueño y un aumento en el tiempo total de vigilia (Trachsel y cols, 1990); más corta latencia de sueño, mayor tiempo total de sueño, vigiliass nocturnas menos

frecuentes, mejor calidad de sueño y vigilia en la mañana con dosis de 7.5 mg. a sujetos jóvenes y de mediana edad y con dosis de 3.75 mg. a sujetos de edad avanzada (un total de 20,513 insomnes a los cuales se les administró zopiclon en las dosis mencionadas durante 21 días) (Allain y cols, 1991); una latencia más corta y un incremento significativo en el tiempo total de sueño con la dosis de 7.5 mg. en sujetos jóvenes atletas (Tafti y cols, 1992).

Tabla 2.8.1. Dirección del efecto de Zopiclon en el mantenimiento del sueño.

| Latencia de Sueño | Tiempo Total de Sueño | Tiempo Total de Vigilia | Eficiencia de Sueño |
|-------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| ↓ | ↑ | ↓ | ↓ |

Respecto a los cambios producidos por Zopiclon en la organización del sueño se ha observado un decremento en la duración del estado 1 del sueño (Kanno y cols, 1993; Nicholson y Stone, 1987; Luna-Villegas, 1997) un incremento en el estado 2 reportado por algunos estudios (Kanno y cols, 1993; Nicholson y Stone, 1987 [con 5, 7.5 y 10mg de Zopiclone]; Trachsel y cols, 1990 [con una dosis de 7.5 mg de zopiclone]) mientras un decremento en este mismo estado es reportado por Jovanovic y Dreyfus (1983). Respecto a los estados 3 y 4 del sueño o SOL los resultados han sido contradictorios, por una parte se ha reportado un incremento en este estado del sueño (Billiard y cols, 1987; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno y cols, 1993; Nicholson y Stone, 1983) y por la otra un decremento (Mamelak, 1983; Quadens y cols, 1983; Trachsel y cols, 1990 [solo en el estado 3 del sueño]) un efecto mínimo (Roers y cols, 1985) o ningún cambio (Nicholson y Stone, 1987). Algunos autores encontraron que Zopiclon respeta el sueño MOR, no modificando ni su latencia ni su porcentaje durante la noche. (Billiard y cols, 1987; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Trachsel y cols, 1990; Nicholson and Stone, 1983) aunque

otros encontraron un incremento en la latencia del sueño MOR con 7.5 y 10 mg. de Zopiclone (Nicholson y Stone, 1987); un incremento en la latencia de sueño MOR en la manipulación de fase retrasada del sueño por 6 hrs así como un decremento en el porcentaje del sueño MOR después de administrar 10 mg. de Zopiclone (Kanno y cols, 1993); un incremento en la latencia MOR, un moderado decremento en el porcentaje de sueño MOR y densidad MOR con un rebote en ambos parámetros (tónicos y fásicos) siguiendo la retirada del fármaco (Roers y cols, 1985) y una disminución en el porcentaje de sueño MOR sin ningún cambio significativo en la latencia de este estado (Luna-Villegas, 1997). (q.v. Tabla 2.8.2 para ver un panorama global de la organización del sueño con Zopiclon).

Por otro lado, se sabe que en sujetos de edad avanzada y en ciertos tipos de patologías los husos de sueño son menos prominentes, mientras que los complejos K experimentan cambios típicos en su forma y su amplitud es atenuada, resultando ciertos cambios en estos parámetros con la administración de benzodiazepinas. Jobert y cols (1992) administrando 7.5 mg de zopiclon a sujetos sanos y analizando los husos de sueño y los complejos K del estado 2 del sueño por medio de un patrón de reconocimiento por filtro de igualación encontraron que este fármaco incrementó la densidad de los husos de sueño y decrementó la densidad de los complejos K.

Entre los efectos adversos, Billiard y cols (1987) reportan sabor amargo, temblor y dificultad para concentrarse con 7.5 mg de zopiclon en sujetos sanos. En un estudio realizado con 20,513 sujetos insomnes administrándoles durante 21 días 7.5 y 3.75 mg. de zopiclone según la edad, Allain y cols (1991) encontraron que los efectos adversos reportados

frecuentemente fueron: sabor amargo, boca mojada, dificultad para despertarse en la mañana, somnolencia, náusea y pesadillas, aunque estos se encontraron en un porcentaje muy reducido.

En conclusión, Zopiclone (Imovane) resulta ser un hipnótico altamente eficaz sobre todo en problemas de inicio y mantenimiento del sueño, respetando en general la arquitectura del sueño, aunque son observados cambios (los cuales no se mantienen en diferentes sujetos y en diferentes investigaciones) en todas las fases del sueño, principalmente en la fase 2 y en la fase MOR (q.v. Tabla 2.8.2); no presentando en general somnolencia en el tiempo del día ni alteración significativa en la ejecución de los sujetos que ingieran este fármaco, así como pocos síntomas adversos a la mañana siguiente.

Tabla 2.8.2. Efecto de Zopiclone en la organización del Sueño.

| Fase 1 | Fase 2 | Fase 3-4 | Latencia MOR | Porcentaje MOR |
|--------|--------|----------|--------------|----------------|
| ↓ | ↑ | ↑ ↓ | ↑ | ↓ |

2.9. GABOB (Acido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico).

El ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico (GABOB) es un constituyente normal del cerebro humano y animal. A nivel de las células de los diversos sistemas neuronales y operando casi exclusivamente en la sustancia gris, se efectúa el proceso de descarboxilación del ácido glutámico por acción del glutamino descarboxilasa que tiene como enzima el fosfato de piridoxal (forma activa de vitamina 6) con formación del ácido gamma-amino-butírico (GABA). Una sucesiva oxidación conduce a la formación del ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico, normalmente presente en discretas cantidades en el tejido cerebral. El sitio de enlace del GABOB dentro del SN se lleva a cabo en el complejo receptor GABA_A/BZ/Cl en la subunidad δ de este receptor.

Un estudio pionero de la acción del GABOB en el Sistema Nervioso fue la llevada a cabo por Hayashi y cols (1956). Tales autores presentaron los resultados de interesantes experiencias llevadas a cabo en perros en los cuales se les inducía convulsiones química y eléctricamente, demostrando que GABOB poseía una acción inhibitoria de la excitabilidad neuronal aún más eficaz y constante que la del GABA (esto es tanto más evidente en cuanto que el GABA no atraviesa la barrera hematoencefálica, mientras que el GABOB si la atraviesa).

Diversos estudios prosiguieron a éste con el fin de corroborar el efecto anticonvulsivante del GABOB, particularmente en pacientes epilépticos. De tal forma, GABOB administrado a diversas dosis y en diversos tipos de epilepsia (gran mal, pequeño mal, epilepsia mioclónica, epilepsia temporal) produjo en la mayoría de los casos una reducción de los ataques convulsivos.

ausencia de toxicidad, un espectro más amplio de actividad y efectos benéficos sobre el comportamiento en las funciones psíquicas del paciente epiléptico (De Maio, y cols, 1961; Buscaino y Ferrari, 1961; Floris, y cols, 1961., cit. Gamibetal. Monografía del producto).

Asimismo, Nishimoto y Ohmoto (1967) con el objeto de esclarecer el efecto de diversos derivados de GABA en la supresión e inhibición de actividad cortical (GABOB, B-Sulfonil GABA y B-Fenil GABA) administraron tales compuestos directamente en la corteza cerebral de 10 perros en los cuales previamente se les había realizado la craniotomía; en la corteza cerebral y el tejido cicatrizado de un paciente epiléptico de 20 años de edad en la cavidad del fluido cerebro espinal durante craniotomía en 130 casos de tumor cerebral. En todos los casos GABOB mostró una acción inhibitoria de la actividad de espigas de la corteza cerebral. De tales investigaciones se concluye que el GABOB es un anticonvulsivante cerebral importante debido a su destacada acción inhibidora en el SNC.

La razón de considerar el GABOB como una sustancia inhibidora importante del SNC es corroborado por el hecho de que en el cerebro de los epilépticos ha sido demostrada una casi constante disminución del contenido de GABOB, además del GABA, ácido glutámico y glutamina y la administración de GABOB provoca la desaparición o rápido mejoramiento de los accesos convulsivos

Al lado de las indicaciones específicas de la terapia antiepiléptica y anticonvulsiva con GABOB, se ha ido delineando otra aplicación clínica de este compuesto: la anestesia. Así, el GABOB puede ser indicado en la pre-anestesia de pacientes durante los primeros años de vida,

con particular utilidad en las intervenciones de la adenotonsilectomía dada su acción sedante de tipo "tranquilizante" carente de efectos tóxicos y depresivos sobre los reflejos faringolaringeos y de la tos, y, en general, en todos los niños por su acción específica y fisiológica contra todas las manifestaciones de excitabilidad psicomotora clasificadas en los equivalentes epilépticos, fáciles de encontrar en la más tierna edad y a los cuales la acción de diversos fármacos usados en pre-anestesia y anestesia tiende a menudo a hacer evidentes. Asimismo, por sus características, resulta útil la acción sedante del GABA en la pre-anestesia de las personas muy ancianas o en estados de notable catexia, donde por el contrario la acción de otros fármacos (analgésicos ataraxicos), puede aún en dosis reducidas, constituir un peligro, dada la bajísima posibilidad de recuperación orgánica de estos sujetos y la excepcional sensibilidad de sus importantes centros nerviosos (respiratorio y cardiocirculatorio) a la acción de los mencionados fármacos y de los fármacos anestésicos que a su vez son reforzados a veces anormal e imprevisiblemente por la acción de los primeros.

Posología. Se aconseja de una a dos ampollitas diarias por vía intramuscular o endovenosa de Gamibetal, para el tratamiento efectivo de los ataques epilépticos; mientras que la administración oral, de 2 a 8 comprimidos de Gamibetal, son convenientes para la prevención y el tratamiento ordinario de la epilepsia.

Datos relacionados a la acción de GABOB en los parámetros del sueño, es decir la acción inductora y de mantenimiento en el sueño o en la modificación del sueño NoMOR y MOR no son viables en este tiempo (existe un estudio, en el cual la administración aguda de 500 mg. de GABOB no modificó ni la cantidad ni la calidad del sueño de sujetos normales del sexo

masculino (Luna Villegas (1997)), aunque se sabe que las sustancias endógenas (GABA y derivados de GABA) y las sustancias exógenas (diazepam y otros fármacos de la misma familia, Zopiclone, Zolpidem, etc) poseen una similitud en la unidad receptora ($GABA_A$) e inducen todos ellos diversas acciones sedativas y de modificación en los parámetros del sueño.

Respecto a los derivados de GABA, el ácido gamma-hidroxibutírico (GHB) que al igual que el GABOB sí cruza la barrera sanguínea cerebral y se une al receptor β del complejo $GABA_A/BZ/Cl$, es un hipnótico importante, relativamente no tóxico, efectivo en la administración oral y parenteral (Laborit y cols, 1960). A bajas dosis tiene efecto soporífico y a altas dosis efectos anestésicos (Laborit, 1964).

Su administración a humanos normales induce un EEG sincronizado lento, similar al sueño de ondas lentas, produciendo una abrupta transición del registro de actividad rápida durante la vigilia a el entretencimiento delta y theta. Observándose dos tipos de disociación conductual: a) ritmos alfa observados en sujetos inconscientes y b) entretencimiento delta y theta en sujetos responsivos (Metcalf y cols, 1966). Jenney y cols (1962) observaron una paradoja similar, un EEG de sueño lento en sujetos conductualmente despiertos.

El GHB no altera el tiempo total de sueño pero sí incrementa el SOL a expensas del estado 1 del sueño (Lapierre y cols, 1990). En insomnes crónicos con historia de depresión mental el GHB incrementa el SOL y cambia el sueño MOR a la primera parte de la noche y en un sujeto el sueño MOR ocurrió al comienzo del sueño, produciendo parálisis de sueño.

El GHB es una droga administrada fundamentalmente a pacientes narcolépticos produciendo los siguientes efectos: incrementa el tiempo total de sueño, decrementa la vigilia nocturna y el estado 1 del sueño, incrementa el SOL (3-4 NoMOR), decrementa la latencia de sueño MOR y la densidad MOR teniendo pocos efectos en el número de episodios MOR y en la duración de los mismos (Mamelak y cols, 1986; Broughton y Mamelak, 1976, 1979, 1980; Scharf y cols, 1985; Mamelak y Webster, 1981; Scrima y cols, 1990; Scharf y Fletcher, 1989).

El muscimol, un potente análogo del GABA y agonista del receptor GABA_A, incrementa, en una manera dependiente de la dosis, el sueño NoMOR tal como el sueño MOR y eleva la actividad delta en ratas (Lancel y cols, 1996). Otro agonista del receptor GABA_A, el 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo(5,4-c)pyridin-3-ol (THIP), promueve el sueño NoMOR y eleva la actividad delta dentro del sueño NoMOR en ratas (Lancel y Faulhaber, 1996), e incrementa la eficiencia de sueño y el SOL (estados 3 y 4) así como decrementa la actividad EEG en la frecuencia de los husos de sueño durante el sueño NoMOR en humanos (Lancel y cols, 1997). Otro derivado del GABA, el ácido di-n-propilacético (DPA) acorta la latencia de sueño y el tiempo total de vigilia después de su administración a corto plazo, mientras que su administración a largo plazo decrementa el sueño delta.

Aunque existe sólo un estudio que analiza la acción del GABOB en el sueño, los datos obtenidos con sustancias derivadas de GABA o agonistas del receptor GABA_A, nos permiten apreciar que estos promueven el sueño delta y el sueño MOR lo cual denota una modificación diferencial a la observada cuando son administradas benzodiazepinas y no benzodiazepinas.

CAPTULO 3. TRABAJO EXPERIMENTAL.

3.1 TRABAJO EXPERIMENTAL.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El problema que se planteó en el presente proyecto fue saber cuáles son los efectos producidos por diferentes ligandos exógenos del complejo $GABA_A/BZ/Cl^-$ sobre el sueño en sujetos del sexo femenino, controlando las posibles influencias hormonales sobre el mismo.

OBJETIVOS.

El objetivo principal del presente trabajo fue clarificar la relación del GABA con el sueño en mujeres sanas. Por lo que se administraron ligandos exógenos que se unen al complejo $GABA_A/BZ/Cl^-$ intentando excluir las posibles interacciones de éstos con los niveles de hormonas circulantes relacionadas con el ciclo menstrual.

Particularmente, nuestro propósito consistió en comparar las modificaciones que produjeron sobre el sueño cuatro ligandos del complejo $GABA_A/BZ/Cl^-$ dependiendo de sus diferentes propiedades intrínsecas:

- a) un agonista del receptor;

b) un agonista benzodiazepínico del receptor de BZ; y

c) dos agonistas no benzodiazepínicos del receptor de BZ.

Así, se estudiaron las modificaciones de la actividad electrocortical durante el sueño, después de la exposición de corta duración a la dosis eficaz mínima de los ligandos.

Se intentó reafirmar la utilidad del análisis visual del EEG, como un modelo para evaluar:

a) los perfiles de actividad producidos por ligandos exógenos del complejo /BZ con diferentes propiedades intrínsecas; y

b) la participación de la neurotransmisión GABAérgica en los mecanismos del sueño.

HIPOTESIS.

Si se administra una sustancia que module la fracción del receptor, o un agonista benzodiazepínico del receptor de BZ, o un ligando no benzodiazepínico del receptor de BZ, entonces se producirá un efecto diferencial en los índices poligráficos del sueño de los sujetos.

HIPOTESIS GRUPO A: TRATAMIENTOS CONTRA PLACEBO.

1a. Todos los ligandos incrementarán el tiempo total de sueño comparados contra placebo.

2a. Todos los ligandos decrementarán el tiempo total y el porcentaje de vigilia durante la noche comparados contra placebo.

3a. Todos los ligandos acortarán la latencia de sueño comparados contra placebo.

4a. Las latencias de fase 2 y de fase delta observadas durante la administración de cualquiera de los ligandos no serán diferentes del placebo.

5a. Se observará una latencia MOR más corta cuando se administre GABOB y una latencia más larga cuando se administre diacepam, zolpidem y zopiclon cuando sean comparados contra los valores de placebo.

6a. Tanto el porcentaje como el tiempo total de fase 1 del sueño disminuirán bajo la administración de Diacepam, Zolpidem y Zopiclon mientras que GABOB no modificará tales parámetros comparados contra placebo.

7a. El tiempo total y el porcentaje de fase 2 aumentarán cuando sean administrados Diacepam, Zopiclon y Zolpidem comparados contra placebo, en el caso de GABOB no se

observarán cambios en esta fase de sueño si se compara también contra placebo.

8a. Diacepam decrementará el tiempo total y porcentaje de fase delta, Zolpidem y Zopiclon incrementarán tales parámetros mientras que GABOB no los modificara comparados contra placebo.

9a. Zolpidem, Zopiclon y Diacepam reducirán mientras GABOB incrementará el tiempo total y el porcentaje de fase MOR comparados contra placebo.

10a. El número de episodios MOR durante la noche no diferirá bajo la administración de todos los ligandos comparados contra placebo.

11a. Todos los ligandos decrementarán el número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes comparados contra placebo.

12a. Todos los ligandos acrecentarán la eficiencia de sueño comparados contra placebo.

HIPOTESIS GRUPO B: COMPARACION DE TRATAMIENTOS ENTRE SI.

1b. El tiempo total de sueño incrementará en la misma magnitud bajo la administración de los diferentes ligandos.

2b. El tiempo total y el porcentaje de vigilia durante la noche

decrementará en la misma proporción bajo la administración de las diferentes drogas.

3b. Todos los ligandos acortaran la latencia de sueño, pero este efecto no será diferente cuando sean comparados entre sí.

4b. No se observarán diferencias entre los ligandos administrados en las latencias de fase 2 y las latencias de fase delta.

5b. De los ligandos administrados se observará que Zolpidem y Zopiclon y Diacepam aumentarán la latencia de fase MOR comparados contra GABOB el cual la disminuirá.

6b. Diacepam, Zolpidem y Zopiclon reducirán en la misma proporción el tiempo total y el porcentaje de fase 1 del sueño comparados con GABOB, el cual incrementará tales parámetros.

7b. Diacepam, Zolpidem y Zopiclon aumentarán el tiempo total y el porcentaje de fase 2 del sueño comparados contra GABOB.

8b. El tiempo total y porcentaje de fase delta diferirá bajo la administración de los diversos ligandos; mientras diacepam disminuirá ambos parámetros, Zolpidem y Zopiclon los aumentarán y GABOB no los modificará.

9b. Zolpidem, Zopiclon y GABOB reducirán tanto el tiempo total como el porcentaje de

fase MOR comparados contra GABOB el cual incrementará dichas variables.

10b. El número de episodios MOR durante la noche no diferirá bajo la administración de los diversos ligandos.

11b. El número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes decrementarán bajo la administración de cualesquiera de los ligandos y cuando estos sean comparados entre sí no se observaran diferencias.

12b. El porcentaje de eficiencia de sueño aumentará en la misma magnitud bajo la administración de los diversos ligandos, por lo que no se observarán diferencias cuando se compare esta variable entre ellos.

HIPOTESIS GRUPO C: TRATAMIENTO VS LINEA BASE Y LAVADO.

1c. Todos los ligandos incrementarán el tiempo total de sueño comparados contra su Línea Base y Lavado.

2c. Todos los ligandos decrementarán el tiempo total y el porcentaje de vigilia durante la noche comparados contra su Línea Base y Lavado.

3c. Todos los ligandos acortarán la latencia de sueño comparados contra su Línea Base y Lavado.

4c. Las latencias de la fase 2 y de la fase delta observadas durante la administración de los ligandos no serán diferentes de su Línea Base y Lavado.

5c. Zolpidem, Zopiclon y Diacepam alargarán la latencia de fase MOR mientras que GABOB la acortará cuando se comparen contra su Línea Base y Lavado.

6c. Diacepam, Zolpidem y Zopiclon decrementarán mientras GABOB no modificará el tiempo total y el porcentaje de fase 1 del sueño si son comparados contra su Línea Base y Lavado.

7c. Tanto el tiempo total como el porcentaje de fase 2 del sueño se aumentará cuando sean administrados Diacepam, Zolpidem y Zopiclon, mientras ningún efecto sera observado bajo la administración de GABOB si son comparados contra su Línea Base y Lavado.

8c. Diacepam reducirá el tiempo total y el porcentaje de fase delta, Zolpidem y Zopiclon incrementarán tales parámetros y GABOB no producira ningún cambio si se comparan contra su Línea Base y Lavado.

9c. Zolpidem, Zopiclon y diacepam disminuirán tanto el tiempo total como el porcentaje de sueño MOR y GABOB incrementará estos parámetros si son comparados contra su Línea Base y Lavado.

10c. No se observarán diferencias en el número de episodios MOR durante la noche entre

los ligandos y su Línea Base y Lavado.

11c. Todos los ligandos reducirán el número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes durante la noche comparados contra su Línea Base y Lavado.

12c. Todos los ligandos aumentarán la eficiencia de sueño comparados contra su Línea Base y Lavado.

3.2 METODO.

SUJETOS.

Se utilizó una muestra de 10 voluntarios sanos del sexo femenino, estudiantes universitarios, de lateralidad diestra, con edades entre 18 y 27 años y cuyo ciclo menstrual comprendiera un periodo regular entre 28 y 30 días. La selección de los sujetos se realizó a través de una muestra no aleatoria intencional "empleo del criterio y de un esfuerzo deliberado para obtener muestras representativas mediante la inclusión de áreas típicas o grupos supuestamente típicos de la muestra" (Kerlinger, 1975).

La elección de un rango de edad entre 20 y 30 años se basa en los siguientes fundamentos: 1) La proporción de los estados de sueño NoMOR y MOR se mantiene más estable entre los 19 y 30 años comparado con etapas previas y posteriores de desarrollo (Roffwarg y cols, 1966); 2) La longitud y variabilidad del ciclo menstrual es más constante en las mujeres a mitad de los 20 y pasando los 30 (Chiazze y cols, 1968; Bailey y Marshall, 1970; Treloar y cols, 1967; Kreitner, 1970), y 3) La proporción de ciclos anovulatorios es especialmente alta en mujeres entre 17 y 18 años, declina a principios de los 30s y se eleva al final de los 30s y 40s (Colletl y cols, 1954; cit. Petre-Quadrens y DeGreef, 1971).

Se excluyeron sujetos que informaron alteraciones del ciclo menstrual y de sueño-vigilia, cambios de horario de trabajo-estudio, antecedentes neuropatológicos y quienes recibieron cualquier tratamiento farmacológico (especialmente con sustancias psicotrópicas) dentro de los tres meses previos al inicio del estudio, así como aquellas que hubieran ingerido pastillas anticonceptivas o cualquier otro tipo de tratamiento hormonal.

Se entrevistó a las voluntarias previamente a su participación en el estudio, fueron enteradas de los objetivos generales de la investigación (con excepción de las restricciones metodológicas impuestas por el diseño empleado) y firmaron su consentimiento por escrito.

INSTRUMENTOS.

Un poligrafo Grass 78D de 8 canales (velocidad del papel 18mm/seg y 50 mv de amplitud) fue utilizado para realizar la polisomnografía.

DISEÑO EXPERIMENTAL.

De manera aleatoria se asignó un código numérico (del 1 al 5) a los tratamientos y se aplicaron bajo doble ciego. Los sujetos (bloques) recibieron dos ligandos diferentes, de acuerdo con el siguiente cuadro Youden extendido (*cfr.*, Cochran y Cox, 1990):

| Bloque (Sujetos) | Ligando 1 | Ligando 2 |
|------------------|-----------|-----------|
| 1 | Diacepam | Zopiclon |
| 2 | Zopiclon | GABOB |
| 3 | Placebo | Zolpidem |
| 4 | Zolpidem | Diacepam |
| 5 | GABOB | Placebo |
| 6 | Diacepam | Placebo |
| 7 | Zopiclon | Zolpidem |
| 8 | Placebo | Zopiclon |
| 9 | Zolpidem | GABOB |
| 10 | GABOB | Diacepam |

VARIABLES EXPERIMENTALES.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

1.- GABOB (ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico), Gamibetal, dosis mínima* de 500 mg; agonista del receptor ;

2.- Benzodiazepina (diazepam), Valium, dosis mínima* de 10 mg; agonista benzodiazepínico del receptor de BZ;

3.- Imidazopiridina (Zolpidem), Stilnox, dosis mínima* de 10 mg; agonista no benzodiazepínico del receptor de BZ;

4.- Ciclopirrolona (zopiclon), Imovane, dosis mínima* de 7.5 mg: agonista no benzodiazepínico del receptor de BZ.

5.- Placebo inerte: testigo.

*Se emplearon dosis mínimas una sola toma por el bienestar de los sujetos de acuerdo a requerimientos éticos, porque es la dosis eficaz mínima probada experimentalmente y porque el interés de la investigación no era investigar el efecto dosis-respuesta de los fármacos.

VARIABLES DEPENDIENTES.

Las variables consideradas fueron las siguientes:

1) **Tiempo Total de Sueño.**- cantidad de sueño durante toda la noche de registro, resultado de la suma del tiempo total de cada fase de sueño;

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

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

4) **Latencias de fase 2, de fase delta y de fase MOR.**- tiempo que transcurrió para que apareciera el primer episodio de cada fase a partir del inicio del registro;

5) **Tiempos Totales de fase 1, 2, de fase delta y de fase MOR.-** cantidad de sueño ocupada por cada fase durante el Tiempo Total de Sueño;

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

7) **Número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes.-** cantidad de movimientos corporales amplios del sujeto que oscurecieron en más de media época el trazo por artefactos debidos a tensión muscular o saturaciones de los amplificadores, y cantidad de artefactos oscurecedores del trazo inmediatamente seguidos de vigilia, respectivamente;

8) **Porcentajes de fase 1, 2, de fase delta y de fase MOR.-** cocientes de distribución (*cf.*, Haber y Runyon, 1973) de cada fase de sueño en proporción al Tiempo Total de Sueño;

9) **Eficiencia de Sueño.-** proporción del Tiempo Total de Sueño respecto al tiempo total de registro, en porcentaje.

PROCEDIMIENTO.

El período experimental abarcó 6 noches consecutivas por sujeto (las cuales coincidieron con los días 6 a 11 de su ciclo menstrual -los sujetos registraron su temperatura corporal durante un ciclo menstrual previo a la fase experimental y durante esta, con el fin de conocer su ritmicidad y la posible relación con su liberación hormonal-) de acuerdo con el siguiente arreglo:

| Noche 1 | Noche 2 | Noche 3 | Noche 4 | Noche 5 | Noche 6 |
|--------------|------------|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Habituaación | Línea Base | Cápsula Ligando 1 | Cápsula Placebo (Lavado) | Cápsula Ligando 2 | Cápsula Placebo (Lavado) |

Los sujetos se presentaron en el laboratorio a las 2100 hrs. Se les colocó los electrodos de superficie para el registro EEG en las derivaciones C3/O1, C4/O2, C4/A1 y O1/O2 (Jasper, 1958). Se registró la actividad oculomotora (EOG) de ambos ojos, mediante electrodos colocados en el borde superior externo de una cuenca ocular y en el borde inferior externo de la otra, con referencia común en la apósis mastoidea. Se registró la actividad mioeléctrica (EMG) de los músculos del mentón. Se obtuvo el registro de la frecuencia cardiaca (EKG) a través de una derivación toracica unipolar. Los sujetos ingirieron las cápsulas correspondientes (con características físicas idénticas durante todas las noches que durmieron en el laboratorio, con el objeto de uniformar las maniobras experimentales) a las 2200 hrs. Los registros polisomnográficos iniciaron a las 2230 hrs y terminaron a las 0630 del día siguiente (tiempo total de registro: 8 hrs). Al termino del registro, los sujetos fueron despertados (en caso de no haber despertado espontaneamente) y se procedió a sacarlos de la cámara para retirar los electrodos. Los sujetos despues continuaron sus actividades diarias normales y regresaron al laboratorio a las 2100 hrs durante otras 5 noches.

SITUACION EXPERIMENTAL.

Los registros polisomnográficos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Sueño de la División de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Los sujetos

durmieron en un cuarto individual a prueba de luz, sonoamortiguado y con temperatura y humedad controladas. Se empleó un circuito cerrado de televisión, por iluminación infrarroja, para el monitoreo conductual del sueño. Los sujetos pudieron establecer contacto con los investigadores en cualquier momento durante los experimentos a través de un intercomunicador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los registros polisomnográficos fueron valorados visualmente mediante técnicas convencionales (*cf.*, Rechtschaffen y Kales, 1968). Las variables a considerar fueron las siguientes:

- 1) Tiempo Total de Sueño.
- 2) Tiempo Total de Vigilia.
- 3) Latencia de Sueño.
- 4) Latencias de fase 2, de fase delta y de fase MOR.
- 5) Tiempos Totales de fase 1, de fase 2, de fase delta y de fase MOR.
- 6) Número de MOR.
- 7) Número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes.
- 8) Porcentajes de fase 1, de fase 2, de fase delta y de fase MOR.
- 9) Eficiencia de sueño.

Los datos cuantificados de dichas variables para cada condición experimental (LB,

Tratamiento y Lavado de cada sujeto, se procesaron y analizaron por medio del programa RS¹. Dicho programa realiza operaciones de estadística básica (media, tiempos totales, frecuencia, porcentajes y latencias entre otras). Asimismo, representa estos datos en una gráfica que muestra la distribución en un continuo de la vigilia y de las diferentes fases del sueño en un tiempo total de 8 horas (q.v. figura 3.2.1).

Se empleó la prueba de ANOVA de bloques aleatorizados completos (1 factor) y pruebas post-hoc (Duncan) utilizando el programa Análisis Estadístico² versión 0.1 para contrastar cada variable entre las Líneas Base, entre los tratamientos y entre los Lavados.

Para contrastar entre si los efectos de los tratamientos con sus correspondientes Línea Base y Lavado, los datos (latencias, número, duración media, tiempo total y porcentaje) de la vigilia y de las diferentes fases de sueño se sometieron al ANOVA de medidas repetidas³ y a la prueba de comparaciones múltiples de Duncan.

¹Programa elaborado en el Instituto Mexicano de Psiquiatría por Rodrigo Fernández Mas.

²Programa creado en la unidad de cómputo, informática e instrumentación de la Facultad de Psicología (UNAM) por Daniel Zarabozo y Miguel Angel Guevara.

³Los datos fueron analizados por medio del programa estadístico elaborado en el Instituto Mexicano de Psiquiatría por José Marcos Ortega.

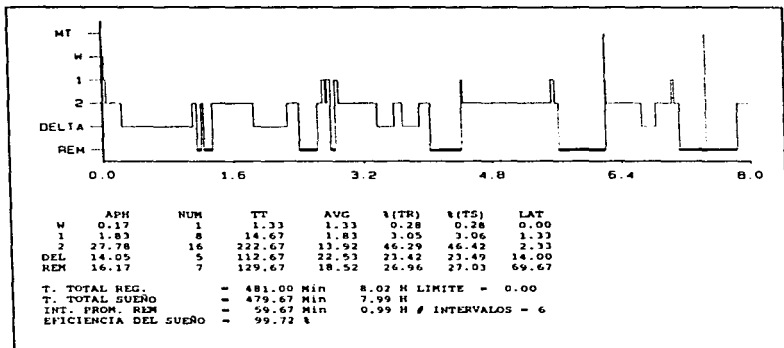


Fig. 3.2.1. La parte superior muestra el hipnograma de un sujeto sano de sexo femenino. En el eje de las x se representa el tiempo total del registro (8 hrs) en segmentos de 1.6 hrs. El eje de las y muestra las fases de sueño (MT: movimiento; vigilia; 1: fase 1; 2: fase 2; Delta; fase 3-4 del sueño; REM: fase de movimientos oculares rápidos). Las líneas delgadas representan la vigilia y las fases 1, 2, y delta en un continuo conforme las experimenta el sujeto durante la noche, mientras que las líneas oscuras representan el sueño REM en diferentes partes de la noche. En la parte inferior se observan los datos en número, tiempo total y porcentaje de las fases de sueño así como de diferentes variables de mantenimiento de sueño.

3.3. RESULTADOS

Como fue mencionado en el método, los ligandos se administraron bajo un cuadro Youden extendido; por medio de este cuadro se conformaron 5 grupos (con 4 sujetos cada uno): un grupo de Diacepam, uno de Zopiclon, uno de Zolpidem, uno de GABOB y otro de Placebo; el análisis estadístico mostró que los diferentes grupos no difirieron significativamente en las variables tales como la edad, la estatura, el peso y el Índice de Masa Corporal (IMC = cociente obtenido del peso al cuadrado sobre la estatura) (Tabla 3.3.1).

Tabla 3.3.1. Muestra la media y la desviación estandar de la edad, la estatura, el peso y el IMC de cada grupo conformado, así como el número de sujetos incluido en cada grupo.

| | DIACEPAM | ZOPICLON | ZOLPIDEM | GABOB | PLACEBO |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| n | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Edad | 23 (2.582) | 23.75 (2.5) | 21 (2.449) | 21 (3.559) | 23 (3.304) |
| Estatura | 1.62 (0.075) | 1.572 (0.085) | 1.597 (0.042) | 1.572 (0.057) | 1.597 (0.053) |
| Peso | 60.70 (14.783) | 62.2 (11.434) | 57.75 (6.680) | 52.5 (8.103) | 54.250 (3.663) |
| IMC* | 23.415 (9.860) | 24.935 (7.807) | 21.085 (4.816) | 17.822 (5.326) | 18.442 (1.973) |

*Índice de masa corporal

COMPARACIONES ENTRE LOS VALORES DE LINEA BASE.

No se observaron diferencias significativas entre las líneas base de los diferentes grupos

(Diacepam, Zopiclon, Zolpidem, Placebo, GABOB) en todas las variables de sueño analizadas.

TRATAMIENTOS CONTRA PLACEBO.

La hipótesis 1a, la cual establece que todos los ligandos incrementarían el tiempo total de sueño comparados contra placebo no se confirmó. El análisis muestra que los datos de esta variable no son diferentes entre los diversos ligandos administrados y el placebo.

En comparación con los valores del placebo, el tiempo total y el porcentaje de vigilia durante la noche no mostró diferencias significativas contra los valores de los ligandos, lo cual no confirma la hipótesis 2a, que establece que los ligandos decrementarían estas variables comparados contra placebo.

La hipótesis 3a, la cual formula que todos los ligandos acortarían la latencia de sueño comparados contra placebo, no se corroboró. Los datos muestran que esta variable no difiere significativamente entre los ligandos administrados y el placebo.

La hipótesis 4a se confirmó. Así, las latencias de fase 2 y de fase delta observadas bajo la administración de los ligandos no son distintas del placebo.

Las latencias de fase MOR observadas bajo la administración de cualquiera de los ligandos no son distintas del placebo, por lo que la hipótesis 5a, que establece que GABOB decrementaría mientras Zolpidem, Zopiclon y diacepam incrementarían esta variable no se

confirmó.

Los resultados obtenidos bajo la administración de Diacepam, Zolpidem, Zopiclon y GABOB en el tiempo total y porcentaje de fase 1, no difieren del placebo. Este dato rechaza parcialmente lo estipulado en la hipótesis 6a, la cual refiere que Diacepam Zolpidem y Zopiclon reducirían mientras GABOB no modificaría el tiempo total y el porcentaje de fase 1 del sueño comparados contra placebo.

La hipótesis 7a que establece que el tiempo total y el porcentaje de fase 2 del sueño aumentaría bajo la administración de Diacepam, Zolpidem y Zopiclon y no se modificaría bajo la administración de GABOB comparados contra placebo, se corroboró solo parcialmente. Los resultados indicaron que tales variables no difieren entre estos diferentes ligandos y el placebo.

Aunque se esperaba que Diacepam reduciría, Zolpidem y Zopiclon aumentarían y GABOB no modificaría el tiempo total y el porcentaje de fase delta comparados contra placebo (Hipótesis 8a), el análisis estadístico demostró que los ligandos no difieren del placebo en las variables arriba mencionadas.

La hipótesis 9a que establece que el tiempo total y el porcentaje de sueño MOR incrementaría bajo la administración de GABOB mientras que Diacepam, Zolpidem y Zopiclon decrementarían estas variables comparados contra placebo, se confirmó parcialmente. Diacepam, GABOB y Zolpidem no difieren del placebo en ambos parámetros, pero, en el caso del Zopiclon se observó lo siguiente: el análisis de varianza para un factor mostró diferencias significativas

en el tiempo total de sueño MOR (valor límite $p=0.054$) y en el porcentaje de MOR ($p=0.039$) entre Zopiclon y placebo. El análisis de comparaciones múltiples mostró también diferencias significativas (Duncan $p=0.05$) indicando que Zopiclon disminuye dichas variables comparado con los datos de placebo (*q.v.* fig. 3.3.1 y fig. 3.3.2).

El número de episodios MOR durante la noche no difiere entre los ligandos y el placebo, por lo que la hipótesis 10a se confirmó.

La hipótesis 11a, que refiere que el número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes sería menor cuando se administrara cualquiera de las drogas comparadas contra el placebo, no se ratificó. El análisis estadístico establece que no existen diferencias significativas entre los ligandos y el placebo en la variable arriba mencionada.

Los datos estadísticos revelaron que no existen diferencias significativas en la variable de eficiencia de sueño entre los diversos ligandos y el placebo, por lo que la hipótesis 12a, que establecía un aumento bajo la administración de los ligandos en esta variable comparados contra placebo no se confirmó.

En resumen, la única variable del sueño que se modificó bajo la administración de alguno de los ligandos fue el tiempo total y el porcentaje de sueño MOR. Estas modificaciones fueron observadas únicamente bajo tratamiento con Zopiclon, el cual decreció significativamente dichas variables comparado contra placebo (*q.v.* fig. 3.3.3 y tabla 3.3.2).

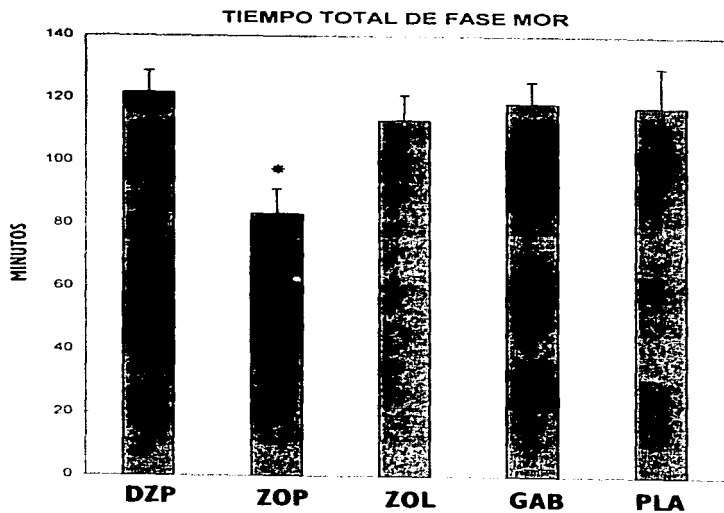


Fig. 3.3.1. Valores promedio del tiempo total de fase MOR en minutos bajo la administración de Diacepam (DZP), Zopiclon (ZOP), Zolpidem (ZOL), GABOB (GAB) y Placebo (PLA)

* $p < 0.05$ ZOP vs DZP, ZOL, GAB y PLA

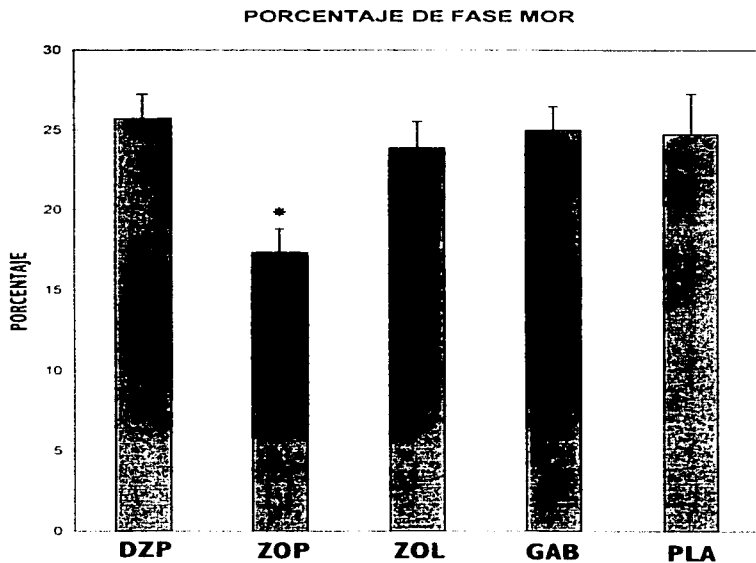


Fig. 3.3.2. Valores promedio del porcentaje de fase MOR bajo la administración de Diacepam (DZP), Zopiclon (ZOP), Zolpidem (ZOL), GABOB (GAB) y Placebo (PLA).

* $p = 0.039$ ZOP vs DZP, ZOL, GAB y PLA.



Fig. 3.3.3 Hipnograma de coincidencia que muestra el decremento en el tiempo de la fase del sueño MOR, bajo tratamiento con zopiclón (A) comparado con el placebo (B). Cada renglón representa un sujeto; las barras negras representan los episodios de la fase. En el eje X se muestra el tiempo de registro.

COMPARACION ENTRE TRATAMIENTOS.

El análisis estadístico mostró que los tratamientos no difieren entre si en la variable tiempo total de sueño. Si bien es cierto que se esperaba no encontrar diferencias entre ellos, la variable no fue modificada en la dirección esperada (incremento), por lo que la hipótesis 1b no se confirmó.

Aunque en efecto no se observaron cambios diferenciales en el tiempo total y porcentaje de vigilia durante la noche cuando se compararon los ligandos entre si, ninguno de ellos modificó esta variable en el sentido esperado (reducción), por lo que la hipótesis 2b no se ratificó.

Se esperaba que los ligandos acortaran la latencia de sueño en la misma proporción (Hipótesis 3b), el análisis estadístico mostró que si bien la proporción del cambio no difirió entre ellos, el efecto producido no resultó en la dirección esperada, por lo que esta hipótesis no se corroboró.

La comparación de los valores obtenidos respecto a la latencia de fase 2 y de fase delta de los tratamientos no mostró una variación significativa, por lo que se confirma la hipótesis 4b.

La hipótesis 5b que establece que Zolpidem, Zopiclon y Diacepam alargarían la latencia de fase MOR comparados contra GABOB el cual la acortaría, no se corroboró. El análisis estadístico demostró que esta variable no difiere significativamente cuando son comparados todos los ligandos entre sí.

Aunque se esperaba que Diacepam, Zolpidem y Zopiclon decrementarían tanto el tiempo total como el porcentaje de fase 1 del sueño comparados contra GABOB (Hipótesis 6b), fue confirmado estadísticamente que la comparación de los valores de estos parámetros no difieren entre los ligandos.

El análisis de la variable tiempo total de fase 2 de los tratamientos comparados entre sí mostró diferencias significativas ($p=0.05$). El procedimiento estadístico posterior (comparaciones múltiples) reveló que Zopiclon aumenta el tiempo total de fase 2 comparado contra Diacepam, Zolpidem y GABOB (Duncan $p=0.05$) (q.v. fig. 3.3.4). Asimismo, se observó una diferencia significativa de $p=0.029$ en el porcentaje de la fase 2 del sueño cuando los tratamientos fueron

cotejados entre sí. El análisis posterior (comparaciones múltiples) mostró que Zopiclon eleva los valores de esta variable comparado contra Diacepam (Duncan 0.01), contra Zolpidem y contra GABOB (Duncan $p=0.05$) (q.v. fig. 3.3.5). Los resultados anteriores nos permiten aceptar parcialmente la hipótesis 7b, que refiere que el tiempo total y el porcentaje de fase 2 incrementarían bajo tratamiento con Diacepam, Zopiclon y Zolpidem comparados contra GABOB. Se acepta parcialmente, porque uno de los ligandos (Zopiclon) sí modificó estas variables en la dirección esperada, pero lo cierto no fue para los otros ligandos (Diacepam y Zolpidem comparados contra GABOB).

Si bien nuestra expectativa se dirigía a encontrar un decremento bajo la administración de Diacepam, un incremento bajo la administración de Zolpidem y Zopiclon y ningún cambio bajo la administración de GABOB en el tiempo total y porcentaje de fase delta (Hipótesis 8b), esto no se corroboró. El análisis estadístico mostró que el tiempo total y el porcentaje de fase delta bajo la administración de los ligandos no difirió entre ellos.

Aunque era esperado que Zolpidem, Zopiclon y Diacepam decrementarían tanto el tiempo total como el porcentaje de fase MOR comparados contra GABOB en cual los incrementarían (Hipótesis 9b) esto solo se confirmó en el caso de Zopiclon. Así, el análisis de varianza mostró diferencias significativas entre los ligandos en el tiempo total de fase MOR (valor límite $p=0.054$). Un análisis post hoc (comparaciones múltiples) demostró que Zopiclon disminuye el tiempo total de fase MOR comparado contra Diacepam, Zolpidem y GABOB (Duncan $p=0.05$) (q.v. fig. 3.3.1). En el caso del porcentaje de fase MOR se observó que los ligandos difieren significativamente ($p=0.029$) bajo el análisis de varianza de una ruta. Un análisis posterior

(comparaciones múltiples) demostró que Zopiclon reduce esta variable comparado contra Diacepam (Duncan $p=0.01$), Zolpidem y GABOB (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.2).

Respecto al número de episodios de fase MOR durante la noche se reparó que estos no difieren cuando se comparan los valores de los diferentes ligandos, lo cual corrobora la hipótesis 10b.

La hipótesis 11b, que establece que el número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes decrementarían en la misma proporción bajo la administración de cualesquiera de los ligandos, no se confirmó. El análisis de los datos ratificó que los ligandos no difieren entre sí, pero el cambio producido por ellos no fue en la dirección esperada.

El porcentaje de eficiencia de sueño no varió significativamente cuando los ligandos fueron comparados entre sí, esto corresponde con el supuesto de no diferenciación entre ellos (Hipótesis 12b), pero no con nuestra expectativa de elevación de esta variable producida por todos los ligandos, por lo que esta hipótesis no se corroboró.

Resumiendo, Zopiclon produjo un incremento significativo en el tiempo total y porcentaje de fase 2 del sueño comparado contra Diacepam, Zolpidem y GABOB (*q.v.* fig. 3.3.6) y un decremento también significativo en el tiempo total y el porcentaje de fase MOR comparado contra Diacepam, Zolpidem, GABOB y Placebo (*q.v.* fig. 3.3.7 y tabla 3.3.2).

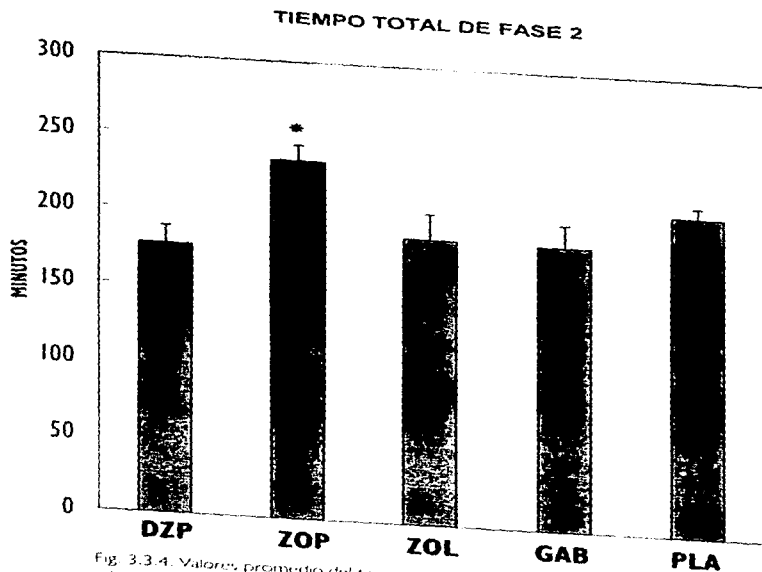


Fig. 3.3.4. Valores promedio del tiempo total de fase 2 del sueño bajo la administración de Diazepam (DZP), Zopiclón (ZOP), Zolpidem (ZOL), GaboB (GAB) y Placebo (PLA)

* $p = 0.05$ ZOP vs DZP, ZOL y GAB

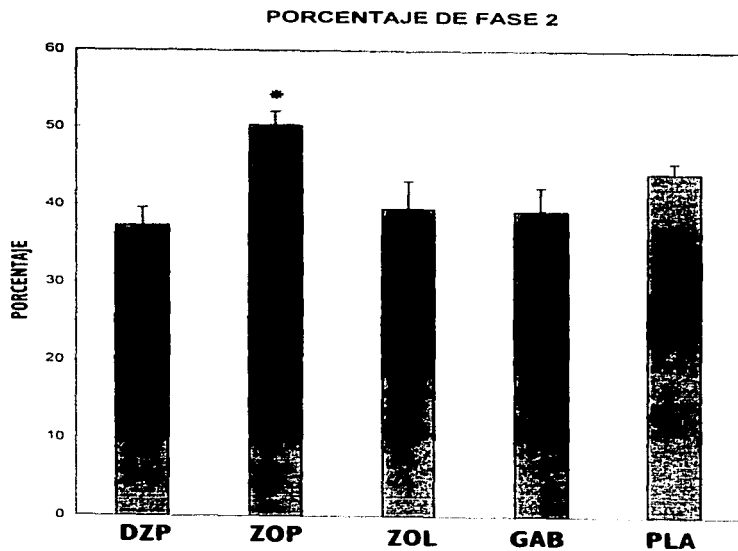


Fig. 3.3.5. Valores promedio del porcentaje de fase 2 del sueño cuando fue administrado Diacepam (DZP), Zopiclon (ZOP), Zolpidem (ZOL), GABOB (GAB) y Placebo.

* $p = 0.029$ ZOP vs DZP, ZOL y GAB

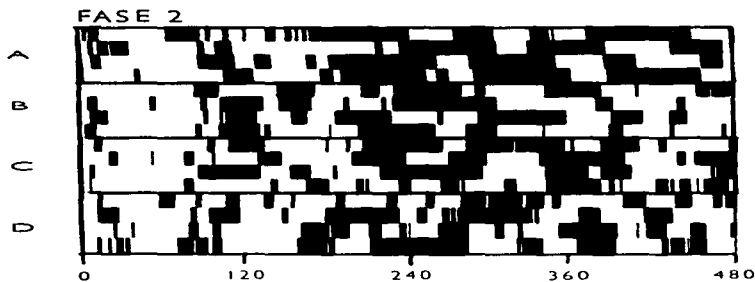


Fig 3.3.6 Hipograma de coincidencia que muestra el incremento en la distribución de la fase 2 del sueño durante 8 horas de registro, bajo la administración de zopiclón (A), diazepam (B), zolpidem (C) y el GABOB (D). Cada renglón representa un sujeto, las barras negras representan los episodios de la fase. En el eje X se muestra el tiempo de registro.

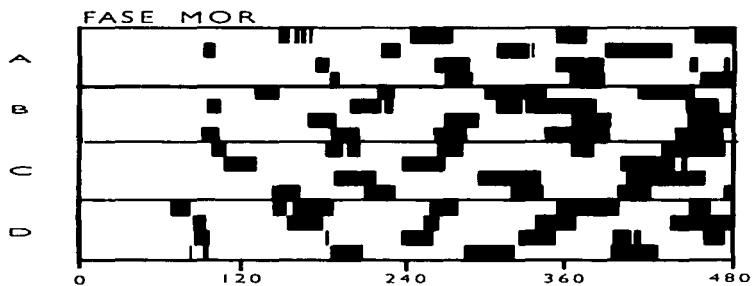


Fig.3.3.7.Histograma de coincidencia que muestra la disminución en la distribución de la fase de sueño MOR durante 8 horas de registro, bajo la administración de zopidon(A), diacepan (B), zopiclone (C) y el GABOB (D) (la misma descripción que la figura 3.3.6.).

TRATAMIENTOS CONTRA LÍNEA BASE Y LAVADO.

Diacepam, Zolpidem, Zopiclon y GABOB no produjeron diferencias significativas en la variable tiempo total de sueño comparados contra su propia Línea Base y Lavado, por lo que la hipótesis 1a que establece que todos los ligandos incrementarían este parámetro comparados contra su Línea Base y Lavado no se confirmó.

Los ligandos no afectaron significativamente el tiempo total y el porcentaje de vigilia durante la noche cuando fueron comparados con su correspondiente Línea Base y Lavado. De lo anterior se deduce que la hipótesis 2c, que refiere que los ligandos decrementarían el valor de estas variables comparados con las condiciones de Línea Base y Lavado, no se ratificó.

El análisis de medidas repetidas de todos los ligandos comparados contra su Línea Base y Lavado mostró que sólo el Diacepam produjo efectos significativos ($p=0.04765$) en la latencia de sueño. Comparaciones post hoc indicaron que Diacepam disminuye esta variable comparado contra su Línea Base (Duncan $p=0.05$), no observándose diferencias significativas cuando es comparado con su Lavado (*q.v.* fig. 3.3.8). El hecho de que sólo uno de los ligandos produjera modificaciones significativas en la latencia de sueño comparado con alguna de las otras condiciones (Línea Base y Lavado) nos conduce a aceptar parcialmente la hipótesis 3e que menciona que todos los ligandos decrementarían la variable antes mencionada comparados contra su Línea Base y Lavado.

Como fue mencionado en el método, además de los ligandos con una acción

farmacológica específica (Diacepam, Zolpidem, Zopiclon y GABOB) sería administrado a los sujetos un tratamiento con una acción inerte (placebo) según un cuadro Youden extendido. Aunque se esperaba que este tratamiento inerte no produciría efectos significativos en las variables de sueño comparado contra su Línea Base y Lavado, se observó que este modificó la latencia de sueño y la latencia de fase delta. Así, el tratamiento con placebo varió significativamente ($p=0.00944$) la latencia de sueño, provocando una acortamiento de esta variable comparado contra su Línea Base (Duncan $p=0.01$) (*q.v.* fig. 3.3.9). Los valores de esta variable durante la Línea Base bajo tratamiento con Placebo fueron significativamente más altos comparados contra este tratamiento (Duncan 0.01) y contra su Lavado (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.9). Respecto a la latencia de fase delta se observó un nivel de significancia de $p=0.01779$ cuando fueron comparadas las tres condiciones (Línea Base-Placebo-Lavado). Comparaciones posteriores mostraron que el tratamiento con placebo solo produjo un decremento significativo en esta variable comparado contra su Línea Base (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.10). También los valores de la Línea Base en la latencia de delta fueron significativamente mayores cuando se compararon contra el tratamiento inerte (Duncan $p=0.05$) y el lavado (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.10).

El análisis de medidas repetidas mostró que los ligandos no difieren significativamente en la latencia de fase 2 y de fase delta cuando son comparados contra su Línea Base y Lavado, por lo que la hipótesis 4c fue corroborada.

Cuando fueron contrastados los valores de Diacepam y su Línea Base y Lavado se observaron diferencias significativas ($p=0.04741$) en la variable de la latencia de fase MOR.

Diacepam produjo una elevación significativa en este parámetro comparado contra su Línea Base y Lavado (Duncan $p=0.05$) (q. v. fig. 3.3.11). Se observaron también diferencias significativas ($p=0.02682$) bajo tratamiento con Zopiclon en esta variable de sueño comparado contra su Línea Base y Lavado. Un análisis post hoc mostró que Zopiclon aumenta significativamente la latencia de fase MOR comparado con su Línea Base (Duncan $p=0.01$) y su Lavado (Duncan $p=0.01$) (q. v. fig. 3.3.12). GABOB y Zolpidem no modificaron significativamente esta variable en comparación con su Línea Base y Lavado. Los datos anteriores nos permiten aceptar parcialmente la hipótesis 5c, que plantea que la latencia de fase MOR se incrementaría bajo tratamiento con Zolpidem Zopiclon y diacepam y se decrementaría bajo tratamiento GABOB comparados contra su Línea Base y Lavado.

Se deducía que Diacepam, Zopiclon y Zolpidem decrementarían mientras que GABOB no modificaría el tiempo total y el porcentaje de fase 1 del sueño comparados contra su Línea Base y Lavado (Hipótesis 6c). El análisis estadístico mostró diferencias significativas bajo tratamiento con Zopiclon (significado estadístico límite $p=0.05938$ -solo en el caso de porcentaje de fase 1-) y tratamiento con Zolpidem ($p=0.01877$ -en el tiempo total-, y $p=0.02422$ -en el porcentaje-). Zopiclon disminuyó el porcentaje de fase 1 comparado contra su Lavado (Duncan $p=0.05$) (q. v. fig. 3.3.13) y Zolpidem produjo un efecto en la misma dirección en el tiempo total de fase 1 comparado contra su Lavado (Duncan 0.01) (q. v. fig. 3.3.14) y en el porcentaje de esta fase comparado también contra su Lavado (Duncan $p=0.05$) (q. v. fig. 3.3.15). Los valores de estas variables fueron significativamente mayores durante el lavado de Zolpidem comparado contra su Línea Base y el tratamiento con este fármaco (Duncan $p=0.01$) (q. v. fig. 3.3.14 y 3.3.15). GABOB y Diacepam no modificaron significativamente

LATENCIA DE SUEÑO DIACEPAM

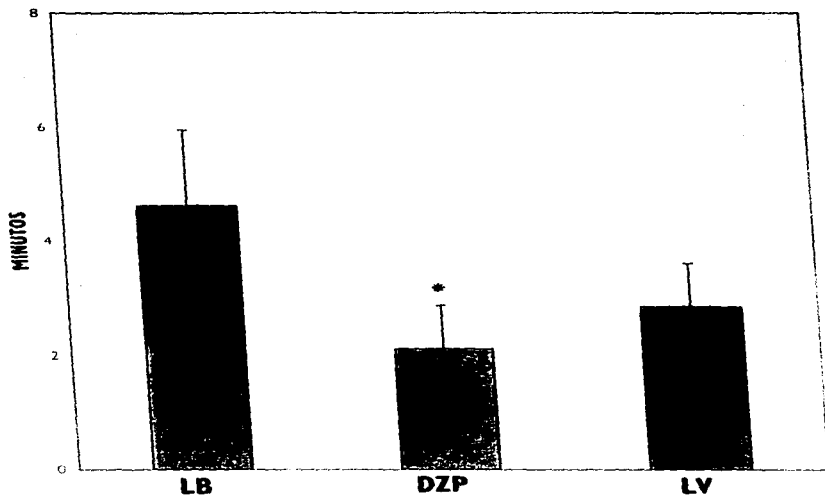


Fig 3.3.8. Valores promedio de la latencia de sueño en minutos bajo tratamiento con Diacepam (DZP), Linea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P=0.04765$ DZP vs LB.

LATENCIA DE SUEÑO PLACEBO

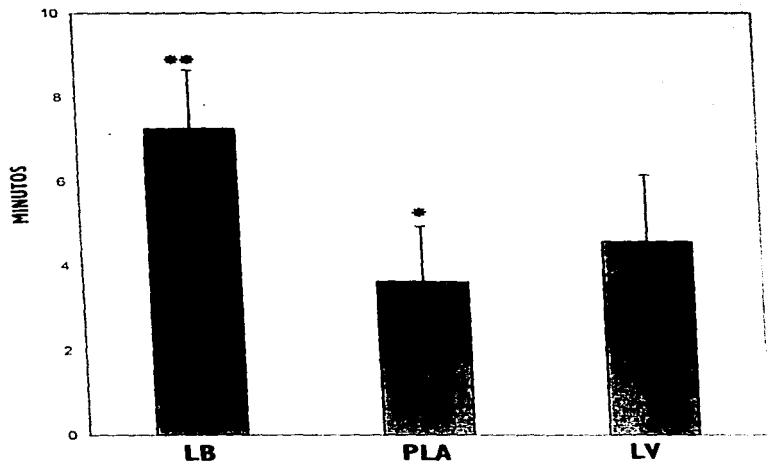


Fig. 3.3.9. Valores promedio de la latencia de sueño en minutos bajo tratamiento inerte (Placebo-PLA), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P = 0.00944$ PLA vs LB.

** $P = 0.00944$ LB vs PLA y LV

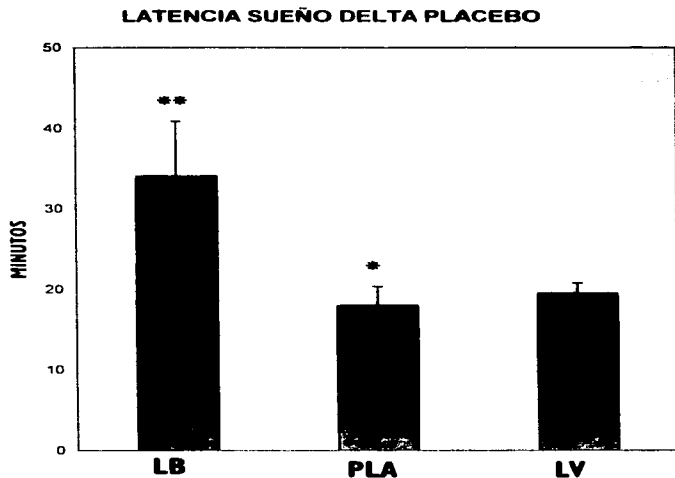


Fig. 3.3.10 Media de los valores en minutos de la latencia de sueño delta bajo tratamiento inerte (Placebo-PLA-), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* $p = 0,01779$ PLA vs LB
** $p = 0,01779$ LB vs PLA y LV.

LATENCIA SUEÑO MOR DIACEPAM

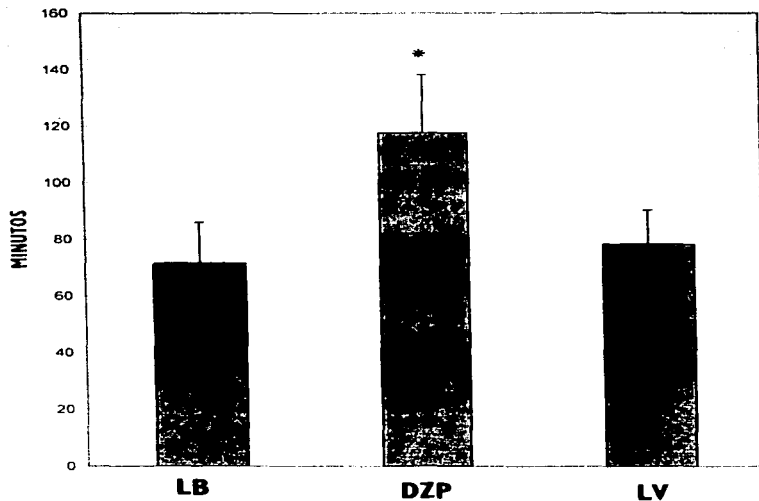


Fig. 3.3.11. Valores promedio en minutos de la latencia de sueño MOR bajo tratamiento con Diazepam (DZP), Línea Base y Lavado (LV)

* $P = 0,04741$ DZP vs LB y LV

LATENCIA SUEÑO MOR ZOPICLON

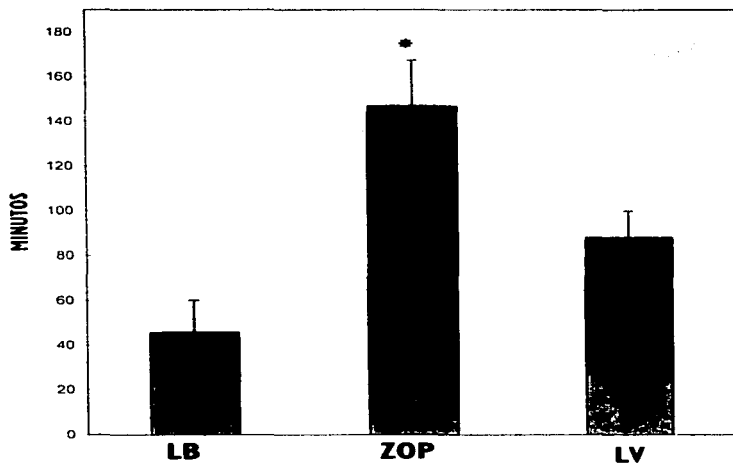


Fig. 3.3. 12. Valores promedio en minutos de la latencia de sueño MOR bajo tratamiento con Zopiclone (ZOP), Línea Base (LB) y Lavado (LV)

* $P = 0,02682$ ZOP vs LB y LV

estas variables de sueño comparados contra su Línea Base y Lavado.

De todos los ligandos administrados solo Zopiclon produjo efectos significativos en el tiempo total de fase 2 ($p=0.00410$) y en el porcentaje de esta misma fase ($p=0.00147$) cuando la comparación se realizó contra su Línea Base y Lavado. Zopiclon incrementó el tiempo total de fase 2 comparado con su Línea Base y su Lavado (Duncan 0.01) (*q.v.* fig. 3.3.16). Respecto al porcentaje de esta fase se observó también un aumento significativo con Zopiclon cuando se comparó con su Línea Base y su Lavado (Duncan $p=0.01$) (*q.v.* fig. 3.3.17). Aunque se esperaba que Diacepam, Zopiclon y Zolpidem incrementarían mientras GABOB no modificaría el tiempo total y el porcentaje de fase 2, comparados contra su propia Línea Base y Lavado (Hipótesis 7c), los datos anteriores confirman parcialmente tal supuesto, esto a razón de los resultados en la dirección esperada bajo tratamiento con Zopiclon y GABOB.

Bajo la administración de GABOB se observaron diferencias significativas en el tiempo total de fase delta (significado estadístico límite $-p=0.05618$) y en el porcentaje de fase delta ($p=0.02449$) cuando fue comparado contra su Línea Base y su Lavado. Pruebas post hoc mostraron que GABOB prolonga el tiempo total y el porcentaje de fase delta comparado contra su Línea Base (Duncan $p=0.05$), no observándose efectos significativos cuando fue comparado contra su Lavado (*q.v.* fig. 3.3.18 y 3.3.19). El incremento en estas variables causado por GABOB persistió en el Lavado de esta sustancia cuando esta condición fue comparada contra su Línea Base (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.18 y 3.3.19). Aunque se planteaba que Diacepam decrementaría el tiempo total y el porcentaje de fase delta, Zopiclon y Zolpidem los incrementarían y GABOB no modificaría tales parámetros comparados contra su Línea Base y

Lavado (Hipótesis 8c). nuestros datos mostraron que solo un ligando (GABOB) produjo un efecto significativo en las variables mencionadas, aunque este resultado no fue en la dirección esperada, por lo que nuestra hipótesis no fue confirmada.

El tratamiento con Zopiclon produjo diferencias significativas en el tiempo total de fase MOR ($p=0.02163$) y en el porcentaje de esta misma fase ($p=0.00833$) cuando fue comparado contra su Línea Base y Lavado. Un análisis estadístico posterior (comparaciones múltiples) mostró que Zopiclon decremента el tiempo total de fase MOR comparado contra su Línea Base y su Lavado (Duncan $p=0.05$) (*q.v.* fig. 3.3.20); asimismo se observó una disminución por efecto del Zopiclon en el porcentaje de fase MOR comparado contra su Línea Base y su Lavado (Duncan $p=0.01$) (*q.v.* fig. 3.3.21). Bajo la administración de Zolpidem, Diacepam y GABOB no se observaron diferencias significativas en esta fase de sueño cuando fueron comparados con sus respectivas Línea Base y Lavado. Los datos precedentes nos permiten aceptar parcialmente la hipótesis 9c, ya que aunque los resultados obtenidos bajo tratamiento con Zopiclon, fueron los esperados, no fue así bajo tratamiento con Zolpidem, Diacepam (los cuales decrementarían) y GABOB (el cual incrementaría) ambos parámetros del sueño MOR.

El número de episodios de sueño MOR durante la noche no se modificó bajo la administración de cualesquiera de los ligandos comparados contra su Línea Base y Lavado por lo que la hipótesis 10c se confirmó.

No se observaron diferencias significativas de la comparación de cualesquiera de los ligandos contra su Línea Base y Lavado en el número de movimientos y de movimientos con

despertares concurrentes durante la noche, lo cual no confirma la hipótesis 11c que establecía un decremento de esta variable bajo la administración de Zopiclon, Zolpidem, Diacepam y GABOB.

La hipótesis 12c que refiere que todos los ligandos incrementarían la eficiencia de sueño cuando fueran comparados contra su Línea Base y Lavado no se corroboró. Así, los datos muestran que no hay diferencias significativas entre la comparación de los ligandos y su Línea Base y Lavado.

En resumen, DIACEPAM decremента significativamente la latencia de sueño comparado contra su Línea Base y prolonga la latencia de fase MOR comparado contra su Línea Base y Lavado. ZOPICLON aumenta significativamente la latencia de fase MOR comparado contra su Línea Base y Lavado; incrementa el tiempo total y el porcentaje de fase 2 del sueño comparado contra su Línea Base y Lavado; disminuye el tiempo total y el porcentaje de fase MOR comparado contra su Línea Base y Lavado y decremента el porcentaje de fase 1 comparado contra su Lavado. PLACEBO acorta la latencia de sueño comparado contra su Línea Base y decremента asimismo la latencia de fase delta comparado también contra su Línea Base. ZOLPIDEM reduce significativamente el tiempo total y el porcentaje de fase 1 comparado contra su Lavado. Y por último, GABOB incrementa tanto el tiempo total como el porcentaje de fase delta solo cuando es comparado contra su Línea Base (*q.v.* tabla 3 3 2).

COMPARACIONES ENTRE LAVADOS.

Los lavados de los tratamientos no variaron significativamente entre los grupos en todas

las variables de sueño analizadas.

Tabla 3.3.2. Efecto de las sustancias administradas en las variables de sueño estudiadas.

| VARIABLES | DIACEPAM | ZOPICLON | ZOLPIDEM | GABOB | PLAC |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|-------|------|
| Tiempos totales o porcentajes | | | | | |
| Sueño | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vigilia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eficiencia de Sueño | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Latencias | | | | | |
| Latencia de Sueño | ↓ | 0 | 0 | 0 | ↓ |
| Frecuencias | | | | | |
| No. de Despertares | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tiempos totales o porcentajes | | | | | |
| Fase 1 | 0 | ↓ | ↓ | 0 | 0 |
| Fase 2 | 0 | ↑ | 0 | 0 | 0 |
| Sueño delta | 0 | 0 | 0 | ↑ | 0 |
| Sueño MOR | 0 | ↓ | 0 | 0 | 0 |
| Latencias | | | | | |
| Fase 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sueño delta | 0 | 0 | 0 | 0 | ↓ |
| Sueño MOR | ↑ | ↑ | 0 | 0 | 0 |

↑ Aumenta
↓ Disminuye
0 Sin efecto

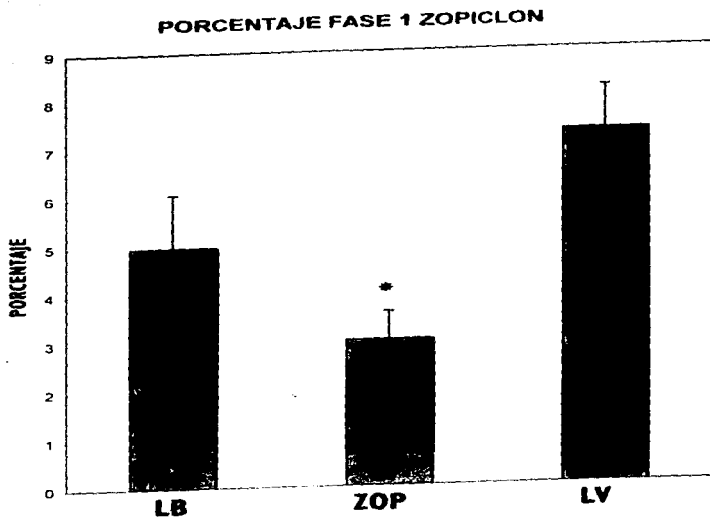


Fig. 3.3.13. Valores promedio del porcentaje de fase I bajo tratamiento con Zopiclón (ZOP). Línea Base (LB) y Lavado (LV)

* Valor Estadístico Limitrofe $P = 0.05938$ ZOP vs. LV.

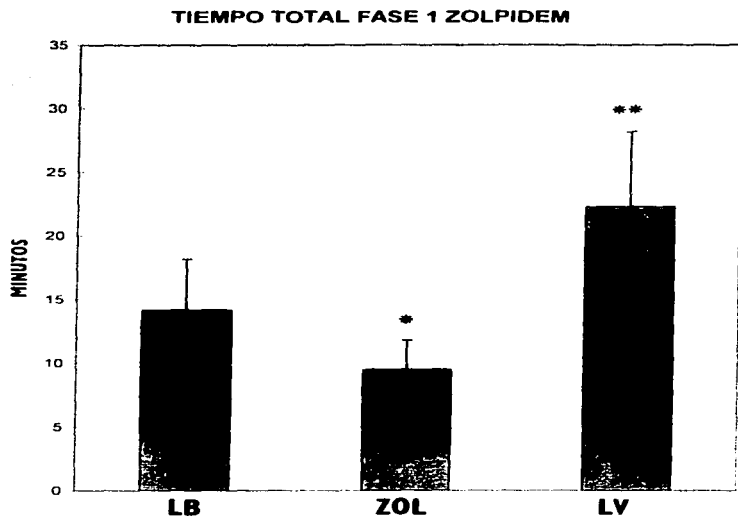


Fig. 3.3.14. Promedio en minutos de los resultados obtenidos en el tiempo total de fase 1 bajo tratamiento con Zolpidem (ZOL), Linea Base (LB) y Lavado (LV).

* P = 0.01877 ZOL vs LV
** P = 0.01877 LV vs ZOL y LB

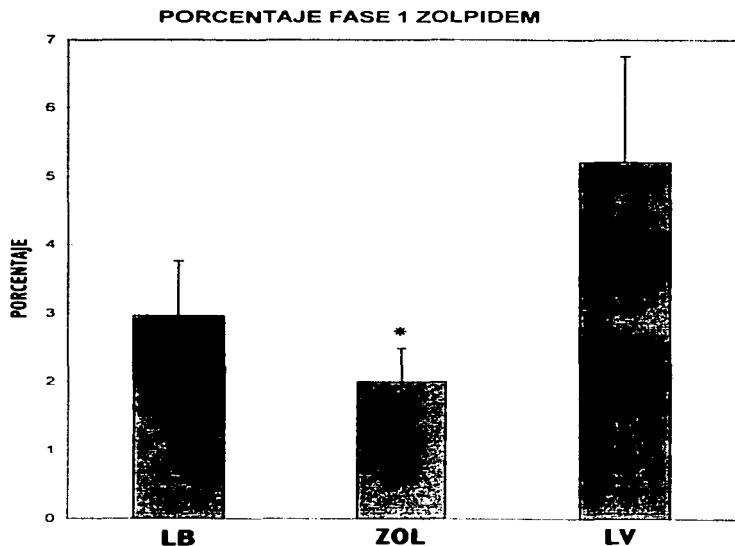


Fig. 3.3.15. Valores promedio del porcentaje de fase I del sueño bajo tratamiento con Zolpidem (ZOL), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P < 0.02422$ ZOL vs LV.

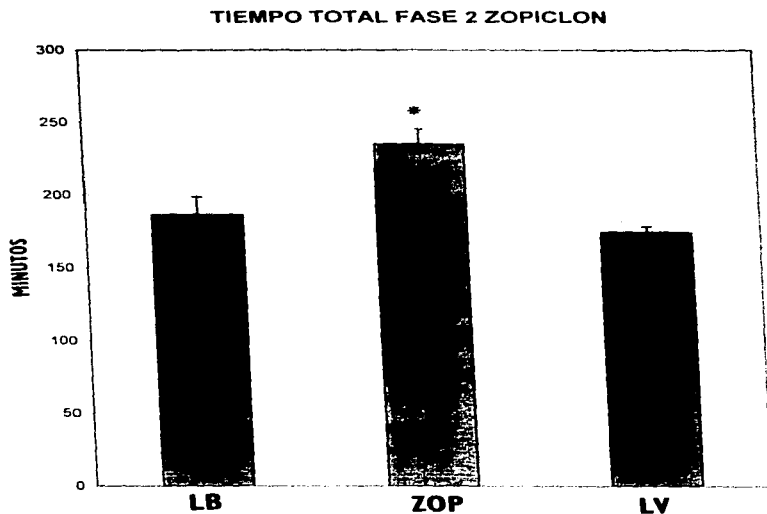


Fig. 3.3.16. Media de los valores en minutos del tiempo total de fase 2 del sueño bajo tratamiento con Zopiclone (ZOP), Linea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P < 0.00410$ ZOP vs LB y LV.

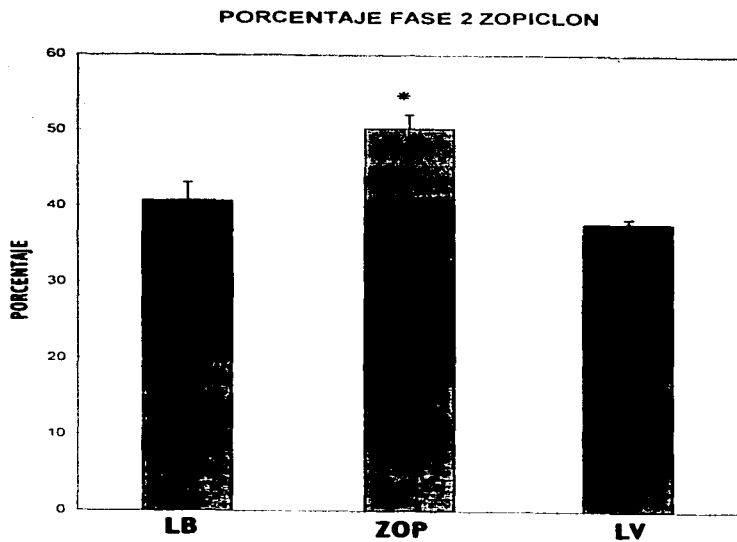


Fig. 3.3.17. Media de los valores del porcentaje de fase 2 del sueño bajo tratamiento con Zopiclon (ZOP), Linea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P = 0,00147$ ZOP vs LB y LV.

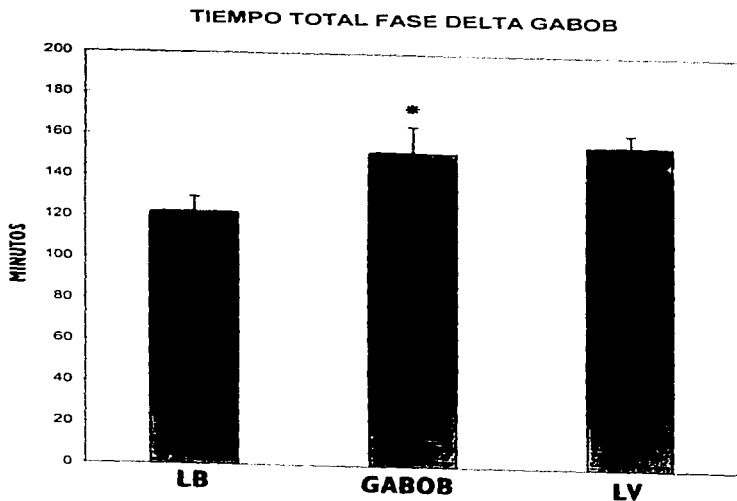


Fig. 3.3.18. Valores promedio dados en minutos del tiempo total de fase delta bajo tratamiento con GABOB (ácido gamma-amino-beta-hidroxibutírico), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P = 0,05618$ GABOB vs LB.

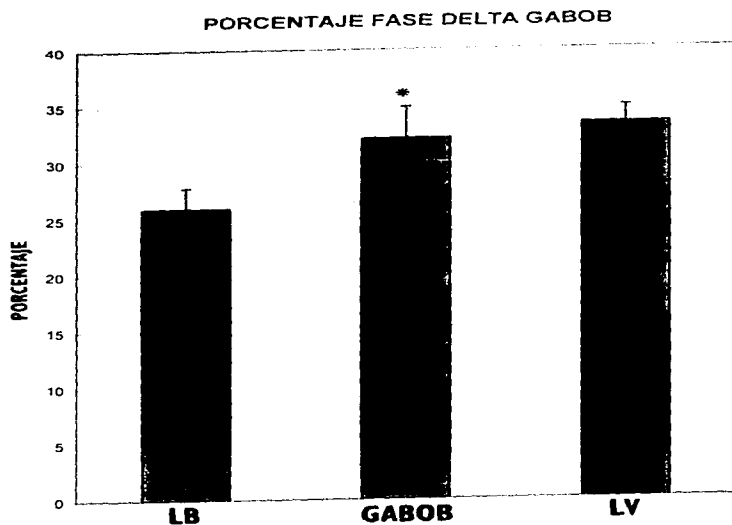


Fig. 3.3.19. Valores promedio del porcentaje de fase delta bajo tratamiento con GABOB (ácido gamma amino-hidroxi-butirico), Línea Base (LB) y Lavado (I.V.).

* $P = 0,02449$ GABOB vs LB.

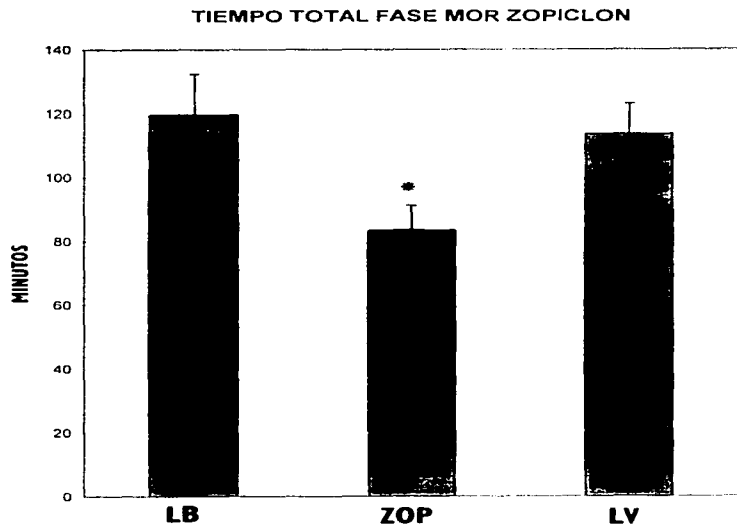


Fig. 3.3.20. Promedio en minutos del tiempo total de fase MOR bajo tratamiento con Zopiclón (ZOP), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* $P < 0.02163$ ZOP vs LB y LV.

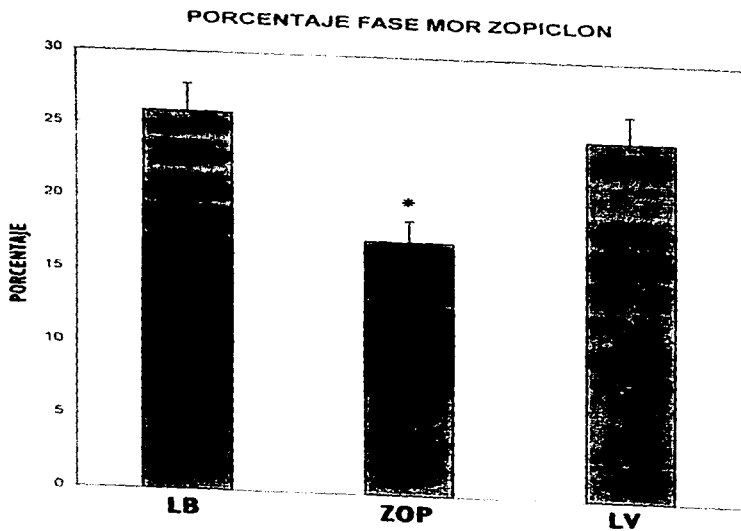


Fig. 3.3.21. Promedio del porcentaje de fase MOR bajo tratamiento con Zopiclón (ZOP), Línea Base (LB) y Lavado (LV).

* P = 0.00833 ZOP vs LB y LV

CAPITULO 4. DISCUSION.

4.1. DISCUSION

El GABA es una de las sustancias neuroactivas más ampliamente distribuidas en el SNC. Su concentración total en el cerebro (aprox 2 Mmoles/g de tejido) es por lo menos dos órdenes de magnitud mayor que la de otros neurotransmisores como la acetilcolina y las catecolaminas, y representa el neurotransmisor inhibitor más importante del SNC. Sin embargo, existen pocas evidencias respecto a su participación en la regulación del sueño.

El receptor clásico de GABA, el receptor GABA_A, contiene como mínimo un sitio de enlace para GABA acoplado a un canal de Cl⁻ y un sitio de enlace para benzodiazepinas, barbitúricos y convulsivantes (Bowery y cols, 1984; Olsen y cols, 1986; Richards y Mohler, 1984; Supavilai y cols, 1986; Ticku, 1983). Esta estructura del receptor constituye la base de cualquier explicación de los cambios obtenidos en los parámetros del sueño producidos por los ligandos exógenos administrados en el presente estudio. Es decir, dependiendo del área del receptor en el cual el ligando se una (modulación alostérica o directa) y de las modificaciones en el sueño, es posible esclarecer indirectamente la relación entre el GABA y el sueño.

En el presente trabajo se administraron 3 ligandos del receptor de BZ que modulan alostéricamente el complejo receptor GABA_A/BZ/Cl⁻: una benzodiazepina típica (Diazepam), una imidazopiridina (Zolpidem) y una ciclopirrolona (Zopiclon). Asimismo, se administró un ligando que modula directamente al receptor de GABA, el GABOB. Nosotros hipotetizamos que

dependiendo de la subunidad receptora afectada se obtendrían modificaciones diferenciales en el mantenimiento y la organización del sueño.

Como se mencionó en el método, el protocolo experimental incluyó una Línea Base, la administración del ligando y el lavado de este ligando. Cuando se compararon las diferentes variables de sueño durante la Línea Base de los 5 grupos formados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Esto nos permite establecer que el mantenimiento y la organización del sueño de las voluntarias al comienzo del experimento fué similar, por lo que los criterios de inclusión que se emplearon fueron los adecuados, al controlar las posibles variables extrañas. Por lo tanto, cualquier efecto observado después de la administración de un ligando es consecuencia de su perfil farmacológico, y no de posibles variables extrañas que hubieran podido oscurecer nuestros resultados.

Zolpidem, Zopiclon, Diacepam y GABOB no modificaron de manera significativa el tiempo total de sueño, el número de movimientos y de movimientos con despertares concurrentes, el tiempo total y el porcentaje de vigilia y la eficiencia de sueño. Respecto a la latencia de sueño, se observó que sólo el Diacepam la decrementó, mientras que los demás ligandos no la modificaron. El hecho de que ninguno de los ligandos tuviera un efecto significativo en estas variables se debe probablemente a que sus valores eran difíciles de mejorar. Es decir, el índice de eficiencia de sueño y el tiempo total de sueño que las voluntarias presentaban al inicio del experimento eran valores muy altos, así como bajos eran el tiempo en que tardaban en dormir y el número de despertares nocturnos. Podría ser el caso también de que la dosis administrada no fuera suficiente para elevar los niveles de GABA cerebral que, al

interactuar con otros neurotransmisores, pudiera modificar los mecanismos de mantenimiento del sueño en las voluntarias.

Sólo bajo la administración de Diacepam se observó un decremento en la latencia de sueño. Como es bien sabido, las acciones asociadas con las benzodiazepinas, y en particular con el diacepam, incluyen efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes, sedantes y relajantes musculares (Fallman y cols, 1980). Aunque el interés de administrar diacepam era observar su efecto hipnótico, no se excluyen sus otras acciones. De hecho, su acción ansiolítica y relajante muscular no antagoniza su efecto sobre el sueño. La ansiedad, que comprende una variedad de síntomas conductuales y somáticos, se inhibe de manera recíproca con el inicio y el mantenimiento del sueño. Las propiedades ansiolíticas y miorelajantes del diacepam (ausentes en el caso del Zolpidem y del Zopiclon), podrían facilitar la inducción del sueño, lo que explica el decremento en la latencia de sueño observado en este estudio. Esta acción ansiolítica del diacepam resulta de la inhibición producida por los sistemas GABAérgicos sobre el LC y el rafe dorsal, ya que estudios anatómicos han mostrado que neuronas GABAérgicas terminan en células serotoninérgicas del rafe dorsal y células noradrenérgicas del LC (Redmond y Huang, 1979; Tye y cols, 1977). La activación de ambos sistemas resulta en efectos ansiogénicos (Stephens y cols, 1986) y la acción del GABA sobre ellos tiene efectos ansiolíticos (Iversen, 1983).

Lo anterior indica que la inducción farmacológica del sueño en las mujeres sanas resulta de la modulación alostérica del receptor de GABA, y depende tanto de la subunidad del receptor como de la estructura química del ligando que lo ocupa. Este efecto no se observa cuando la subunidad afectada es la de GABA o cuando el ligando es de tipo no benzodiazepínico. Este

resultado sugiere, además, que las benzodiazepinas y los ligandos de tipo no benzodiazepínico podrían actuar en diferentes subtipos de la subunidad receptora de BZ.

Tanto el Zolpidem como el Zopiclon disminuyeron la fase I del sueño. Durante esta fase, el individuo se halla en un estado crepuscular y se adormece, sus músculos se relajan y sus ojos comienzan a rotar lentamente de un lado a otro en forma de péndulo. Esta fase ocurre principalmente durante la transición entre la vigilia y el sueño o después de movimientos corporales durante el sueño. Debido a que durante la fase I de sueño el umbral para despertar disminuye, un decremento en el tiempo total y porcentaje de esta fase indicaría una menor probabilidad de que el sujeto despierte. Es probable que un mecanismo que actúe inhibiendo la vigilia pueda explicar este decremento de la fase I observado bajo la administración de Zolpidem y Zopiclon. Holman y cols (1977) establecen que la capacidad del GABA para sincronizar el EEG, decrementar la activación y disparar el sueño pueden estar mediados a través de la dopamina y la acetilcolina. La dopamina es una catecolamina situada básicamente en la zona compacta de la sustancia negra y su papel fisiológico en el SNC incluye, entre otros, su control en la función motora y en la activación (Ganong, 1986) La más alta concentración de GABA cerebral se encuentra en el globo pálido y en la sustancia negra (Tapia, 1983), y la concentración más alta de terminaciones nerviosas GABAérgicas es la de las neuronas neocorticales que terminan en la sustancia negra que, a su vez, son inervadas por neuronas GABAérgicas del globo pálido (Ganong, 1986). El GABA reduce la tasa de descarga de las neuronas dopaminérgicas (Ganong, 1986). La elevación de los niveles de GABA en el núcleo accumbens y pálido en animales produce akinesia (Matsui y Kamioka, 1978) y disminución en la hiperactividad motora en respuesta a compuestos dopaminérgicos (Peycock y cols, 1976). Se ha

observado una reducción dosis-dependiente en la tasa disparo de las neuronas dopaminérgicas de la pars reticulata de la sustancia negra de la rata bajo la administración de Zolpidem intravenoso (Mereu y cols., 1990). Esto es importante ya que la pars reticulata es una región estratégica de procesamiento de información y transmisión motora en los ganglios basales. A su vez, la dopamina produce una estimulación selectiva de liberación de GABA dentro de la sustancia negra (Myslobodsky y Mansour, 1979). Esta acción puede servir de retroalimentación que provee un mecanismo para la inhibición de la activación mediada por la dopamina (Reubi y cols., 1978). Asimismo, la dopamina disminuye las respuestas de las neuronas de las pars reticulata de la innervación GABAérgica estriato nigral (Waszczak y Walters, 1986). Estos hallazgos sugieren una importante interacción anatómica y funcional entre el GABA y la dopamina en la sustancia negra, lo que probablemente regula el nivel de activación y vigilancia.

Zolpidem tiene una alta afinidad para los receptores $w1$ y una baja afinidad para los receptores $w2$ y $w3$. Debido a que los receptores $w1$ pueden mediar algunos efectos farmacológicos sobre el sueño y los receptores $w2$ (especialmente aquellos de la espina dorsal) pueden mediar la relajación muscular, Zolpidem posee una débil acción ansiolítica y una fuerte acción hipnótica (Langtry y Benfield, 1990). El receptor BZ1 o $w1$ parece ser más prevalente en el cerebelo (Langtry y Benfield, 1990). Aunque existen pocas evidencias de la participación del cerebelo en la regulación del sueño, De Andres y Corpas (cit. Bucla-Casal y Navarro, 1990) lo muestran como una parte del SNC capaz de ejercer una acción reguladora, que ajusta delicadamente las proporciones de los estados del sueño y de la vigilia. Las lesiones parciales de los núcleos cerebelosos profundos (De Andrés y Reinoso-Suárez, 1979) y de la corteza cerebelosa (García-Uría y cols., 1980) indican que los primeros son de naturaleza hipnógena

(su lesión reduce ambos tipos de sueño) y la segunda es de naturaleza vigilantígena (su lesión reduce la vigilia y aumenta el sueño lento y paradójico). Estudios bioquímicos han mostrado que el neurotransmisor responsable de la inhibición de las células de Purkinje de la corteza cerebelosa es el GABA (Tapia, 1983). Se ha demostrado que después de lesionar la corteza cerebelosa (y por consiguiente destruir las células de Purkinje) disminuyen de manera considerable tanto la concentración de GABA como la actividad de la GAD (Tapia, 1983). La corteza cerebelosa, la cual es de naturaleza vigilantígena, al ser inhibida por GABA podría participar en el descenso del nivel de vigilia y promover el sueño, lo cual puede explicar de alguna manera el efecto del Zolpidem sobre la fase 1 del sueño.

La formación reticular recibe proyecciones del cerebelo (Meulders y Schepens, (1981); quizá el Zolpidem, al aumentar los niveles de GABA en el cerebelo, ejerza una acción inhibitoria sobre este centro de activación, promoviendo así la aparición del sueño.

El hecho de que los ligandos no benzodiazepínicos modificaran la fase 1 del sueño a diferencia del ligando benzodiazepínico podría indicar que el efecto modulador del receptor de benzodiazepinas sobre la acción de GABA y su correspondiente efecto sobre el sueño no sólo depende de la afinidad de un ligando al receptor, sino también de la estructura química del ligando afin que esta modulando este receptor.

Zopiclón fué el único ligando que produjo efectos significativos en la fase 2 del sueño. Este ligando incrementó tanto el tiempo total como el porcentaje de esta fase de sueño cuando se comparó contra placebo, contra su Línea Base y contra los demás ligandos. Este incremento

en la fase 2 del sueño producido por Zopiclon puede considerarse GABAérgico por naturaleza. Es bien sabido que la densidad de los husos de sueño se incrementa por la modulación GABAérgica de los hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos (Azumi y Shirakawa, 1982). Los ritmos característicos de sueño como los husos de sueño, cierta clase de ondas delta (Ball y cols, 1977) y la actividad teta sensorial en roedores (Guselnikov y Supin, 1968; Myslobodky, 1976), son producidos por la sincronización de potenciales depolarizantes con una onda de larga duración de la inhibición postsináptica. Los potenciales postsinápticos inhibitorios juegan un papel importante en controlar la excitabilidad y responsividad de las neuronas corticales (McCormick, 1989). Por otro lado, la corteza cerebral es una estructura indispensable para la aparición de los husos de sueño (Jouvet, 1962). Hay firmes evidencias de que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio de la corteza cerebral y que, asimismo, la liberación de GABA endógeno es mayor durante el sueño que durante la vigilia (Jasper y cols, 1965).

Ehrhart y cols (1981) establecen que los husos de sueño inhiben la ocurrencia de PATs (fases de activación transitoria, las cuales se caracterizan por señales de activación como incremento en el tono muscular, reaparición de una actividad EEG de bajo voltaje o ritmo alfa, incremento en la tasa cardiaca y usualmente movimientos corporales que varían en duración e intensidad). Asimismo, Yamadori (1971) reporta una supresión de complejos K evocados cuando un estímulo sensorial se presenta de manera sincrónica con los husos de sueño en el estado 2 del sueño NoMOR, concluyendo que los husos de sueño pueden preservar el sueño al inhibir la entrada sensorial y elevar el umbral de activación. El incremento en la fase 2 del sueño observado bajo la administración de Zopiclon puede indicar de manera indirecta que el GABA podría ser un neurotransmisor importante en el control de la estimulación sensorial y la

activación durante el sueño.

La participación del GABA en la inducción de la fase 2 y de los husos de sueño puede esclarecerse indirectamente a través de la neuropatología. Un hallazgo frecuente en los trastornos neurológicos es la alteración de los husos de sueño (Gibbs y Gibbs, 1973). Sterman y cols (1974) y Sterman (1981) han reportado una atenuación característica de la actividad entre 12-15 Hz en la vigilia y en el sueño NoMOR de pacientes epilépticos refractarios con ataques parciales-complejos y/o ataques tónico-clónicos generalizados. Estos pacientes presentan asimismo una disminución en los niveles de GABA cerebral (Van Gelder y cols, 1972; Enna y cols, 1979), una cuestión importante en su relación con los husos de sueño, ya que la densidad de los husos aumenta debido a la modulación GABAérgica por parte de los hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos (Azumi y Shirakawa, 1982).

Como dato notable, Gaillard y Blois (1981) establecen que la densidad de husos de sueño es mucho mayor en las mujeres que en los hombres, y esto puede relacionarse con una mejor estabilidad en el sueño de aquellas (estabilidad que, en el presente estudio, mejoró bajo el tratamiento con Zopiclon).

El incremento en la fase 2 del sueño es un efecto observado repetidamente bajo la administración de ligandos benzodiazepínicos (como el caso de diazepam) (Kales y cols, 1988; Bonnet y cols, 1981; Seidel y cols, 1985) y no benzodiazepínicos (como el caso de zolpidem y zopiclon) (Nicholson y Pascoe, 1986; Oswald y Adam (1988); Kryger y cols, 1991; Herrmann y cols, 1988; Walsh y cols, 1990; Kanno y cols, 1993; Nicholson y Stone, 1987; Trachsel y

cols, 1990), mientras que existen pocas evidencias de los cambios de este estado bajo la administración de un agonista del receptor $GABA_A$; como fué mencionado anteriormente el único ligando que modificó esta fase de sueño fué el Zopiclon, no encontrándose efectos significativos bajo la administración de Zolpidem, Diacepam o GABOB. Este hecho nos indica dos cosas, por un lado que (como hemos reiterado en párrafos anteriores) los cambios en el sueño dependen tanto de la subunidad del receptor ocupada como de la estructura química del ligando administrado, y por el otro que el efecto de un ligando depende tanto de la dosis administrada como de la sensibilidad basada en el sexo de una droga en particular.

El GABOB fué el único ligando que modificó el sueño delta, elevando esta fase del sueño tanto en el tiempo total como en el porcentaje. Este efecto hipnótico es observado también con otros ligandos que modulan directamente el receptor β del complejo receptor $GABA_A/BZ/Cl$. Entre ellos tenemos al agonista de GABA el 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo(5,4-c)pyridin-3-ol (THIP) administrado a ratas o a humanos (Lancel y Faulhaber, 1996., Lancel y cols, 1997b); al muscimol, otro agonista de GABA (Lancel y cols, 1996., Lancel y cols, 1997a); y al ácido gamma-hidroxibutírico (GHB) droga administrada principalmente a narcolépticos (Mamelak y cols, 1986., Broughton y Mamelak, 1976,1979,1980., Scharf y cols, 1985., Mamelak y Webster, 1981., Scrima y cols, 1990., Scharf y Fletcher, 1989). Lo anterior nos demuestra el papel de la subunidad receptora β del complejo receptor y del neurotransmisor GABA, en la generación y mantenimiento del sueño de ondas lentas. Sin embargo, se han observado efectos opuestos en esta fase de sueño cuando el lugar que se ocupa es el receptor de BZ, o la subunidad α . Múltiples investigaciones han observado que los ligandos que modulan alostéricamente el complejo receptor (las benzodicepinas y las no-benzodicepinas) reducen la actividad delta

(Seidel y cols, 1985., Kales y cols, 1988., Borbély y cols, 1985., Dijk y cols, 1989., Trachsel y cols, 1990., Mendelson y Martin, 1990., Lancel y cols, 1996., Brunner y cols, 1991). Aunque en el presente estudio no observamos ninguna modificación de esta fase de sueño con Diacepam, Zolpidem y Zopiclon, probablemente producto de la dosis empleada, este efecto opuesto sugiere que el papel de GABA en el sueño delta depende críticamente de la fracción receptora activada.

Entre los "centros" que inducen o controlan el sueño de ondas lentas, el que más ha recibido atención es el cerebro basal anterior. El cerebro basal anterior participa en el inicio y el mantenimiento del sueño de ondas lentas por su acción antagonista sobre el SRA (Vertes, 1990). Esta área del cerebro contiene células colinérgicas, neurotransmisor que se abate en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Coyle y cols, 1983). Prinz y cols (1982b) notaron que el sueño de ondas lentas está suprimido en este tipo de pacientes. Reisine y cols, 1978 establecen que en esta enfermedad neuropsiquiátrica el número de receptores de GABA estan notablemente decrementados. Por tanto, pudiera ser que las alteraciones en el sueño observadas en estos pacientes sea el resultado de una disminución en la eficiencia de las sinápsis colinérgicas y GABAérgicas en el cerebro anterior basal; es probable que tales neurotransmisores participen de manera conjunta en la producción y mantenimiento del sueño de ondas lentas.

Hay una relación entre las sinápsis GABAérgicas y colinérgicas (Maitre y cols, 1983), y probablemente un incremento e interacción de los niveles de GABA y acetilcolina en el cerebro basal anterior podría explicar el incremento de la fase delta observado bajo la administración de GABOB.

Una evidencia más directa del papel del GABA en la generación del sueño de ondas lentas (y de la posible explicación del incremento de esta fase de sueño producto del GABOB) y congruente con el papel del cerebro basal anterior en el sueño de ondas lentas, la constituye el hecho de que la liberación de GABA en el hipotálamo posterior es mayor durante esta fase de sueño comparada con las otras fases (Nitz y Siegel, 1996). Ya que la inactivación de la actividad neuronal en esta área induce sueño, a raíz de este trabajo surge la hipótesis de que la liberación de GABA en el hipotálamo posterior media la inhibición de las neuronas de esta región facilitando por lo tanto el sueño de ondas lentas.

Entre las teorías acerca de la función del sueño de ondas lentas (SOL), la que ha recibido más apoyo propone que el SOL sirve para restaurar las funciones fisiológicas disminuidas durante la vigilia (Hess, 1954; Oswald, 1970; Hartmann, 1973). A esta teoría se le conoce como la teoría del descanso del SOL y es apoyada por las siguientes observaciones: (a) virtualmente, las neuronas en toda la región del cerebro descargan en tasas más bajas durante el SOL que durante la vigilia (Steriade y Hobson, 1976); (b) el SOL se asocia con un incremento en la síntesis de proteínas, mitosis celular y liberación de la hormona del crecimiento (Oswald, 1980; Takahashi y cols, 1968); (c) los periodos de extrema actividad durante la vigilia resultan en una subsecuente elevación del SOL y del tiempo total de sueño (Griffin y Trinder, 1978; Shapiro y cols, 1981); y, (d) la interrupción de sueño por medios no traumáticos durante periodos relativamente cortos conduce en las ratas a severos estados de agotamiento hasta la muerte (Gilliland y cols, 1989; Rechtschaffen y cols, 1983). De tal forma, aunque el SOL puede tener múltiples funciones, el descanso parece ser una de las más importantes, y el incremento del sueño delta por efecto del GABOB, apoyan la participación del GABA en esta función de

restauración/descanso del SOL.

El incremento en la latencia de sueño MOR y la reducción en el tiempo total y en el porcentaje de esta fase de sueño observado bajo la administración de Zopiclon, pueden ser a expensas del incremento producido por este ligando en la fase 2 del sueño.

Es probable que el desplazamiento de la latencia de sueño MOR por efecto del Zopiclon y del Diacepam, así como el decremento en esta fase de sueño producido por el Zopiclon, sean el resultado de una interacción entre mecanismos GABAérgicos y colinérgicos. Existen sugerencias de que la acetilcolina (específicamente de los núcleos colinérgicos pedúnculo pontino tegmental -PPT- y laterodorsal tegmental -LDT- del tallo cerebral) tienen un papel crítico en la generación del sueño MOR y de sus fenómenos fásicos (Baghdoyan y cols, 1987; Gnadt y Pregram, 1986). Maitre y cols (1983) establecen que existe relación entre las sinápsis GABAérgicas y colinérgicas. Asimismo, Alam y cols (1993) reportan que el cese de actividad de las neuronas del LC durante el sueño MOR y el incremento del mismo por la acción de la acetilcolina sobre este grupo de neuronas, pueden estar mediados por GABA. La modulación alostérica positiva del receptor de GABA por parte del Diacepam y del Zopiclon, podría ejercer un efecto inhibitor en la actividad de la acetilcolina y posponer con ello la participación de esta sustancia en los mecanismos de disparo y mantenimiento del sueño MOR, lo que puede explicar el desplazamiento de la latencia de esta fase producido por el diacepam y el Zopiclon y el decremento de su proporción observados bajo la administración del Zopiclon.

No podemos explicar por qué la modulación directa del receptor de GABA no produce

un efecto semejante. No obstante, en el caso del GABOB, una alternativa podría ser que los ligandos con esta característica farmacodinámica respetan los mecanismos de generación del sueño MOR y, al considerar también sus efectos sobre el sueño delta, representarían una opción terapéutica para diversos trastornos del sueño.

Ninguno de los ligandos modificó el número de episodios de sueño MOR. Podría decirse entonces que el incremento de GABA por medio de la modulación alostérica y la modulación directa del receptor clásico de GABA respeta el ciclo de sueño ultradiano NoMOR-MOR, respetando asimismo probablemente la función de sueño MOR en promover y asegurar la recuperación del sueño y el regreso a la vigilia consciente (Vertes, 1990).

La administración de la sustancia inerte (placebo) produjo un decremento en la latencia de sueño y en la latencia de fase delta cuando se compara contra la Línea Base. Estas modificaciones inesperadas podrían ser el resultado de que durante la Línea Base (del grupo que se les administró placebo) los valores de estas variables eran muy elevados, probablemente porque las voluntarias aún no se habituaban al laboratorio (la Línea Base correspondía a la segunda noche que las voluntarias permanecían en el laboratorio). Estas modificaciones no podrían ser el resultado de un efecto de acarreo del ligando previo ingerido por las voluntarias, ya que como se detalló en el método, después de la ingestión de cualquier ligando la noche subsecuente correspondía al Lavado de esta sustancia, y cuando se compararon los lavados de los 5 grupos (Diacepam, Zolpidem, Zopiclon, GABOB y Placebo), no se observaron diferencias significativas entre ellos en ninguna de las variables de sueño. Asimismo, esto último podría explicarse por la administración única de la dosis eficaz mínima de los ligandos.

Por otro lado, aunque el placebo es farmacológicamente inerte, en algunos casos no es inocuo desde el punto de vista psicológico y fisiológico. Se reconoce que los efectos de los placebos son similares a aquellos que produce la droga de comparación, tanto en las manifestaciones objetivas como en las subjetivas (Guerra y cols, 1986; Perez y Martínez, 1987). Así, se ha descrito que la tasa de respuesta al placebo se ubica entre 30-40% en la depresión, y hasta 50% entre los pacientes con depresión menos severa, indistinguible de la tasa de respuesta a los antidepresivos (Brown, 1994). En el caso de los trastornos de ansiedad o el insomnio, alcanza una eficacia en torno al 35% (Beecher, 1955). Se sabe también que el placebo produce más fácilmente sedación que estimulación (Guerra y cols, 1986), y que entre los efectos más comunes provocados por la ingesta de placebos se encuentran la dificultad de concentración, la fatiga y la somnolencia (Herzhaft, 1963). Hay evidencia de que una inyección de solución salina es capaz de provocar en la rata un trazo EEG similar al que aparece cuando se inyecta en el mismo animal una dosis de barbitúrico suficiente para anestesiarla (Luque y cols, 1984). La participación de los sujetos en un estudio sobre sueño y la ingestión de cápsulas idénticas en los días que permanecieron en el laboratorio les creó expectativas respecto a un efecto hipnótico inespecífico, efecto que solo afectó la cantidad de sueño (disminución en la latencia de sueño) y no su organización cualitativa.

Los efectos comunes del diazepam y el placebo en la latencia de sueño pueden explicarse por mecanismos similares. Por un lado, el diazepam probablemente promueve la aparición del sueño por su efecto ansiolítico y relajante muscular producto de la inhibición de estructuras activadoras como el LC o el raphé dorsal. Por el otro, el hecho de que el placebo alcance una eficacia alrededor del 35% en trastornos de ansiedad y en el insomnio (Beecher, 1955) y que

produzca más fácilmente sedación que estimulación (Guerra y cols, 1986) invita a especular sobre su actividad inhibitoria sobre estructuras responsables de la activación producto de la expectativa de los sujetos de que se esta usando una sustancia activa.

Por otro lado el hecho de que esta sustancia inerte decrementara la latencia de sueño delta lo presenta como una sustancia inerte que promueve la aparición más temprana del sueño más profundo, es decir el sueño delta. Los datos teóricos con los que se cuenta presentan al placebo como una sustancia farmacológicamente inactiva que puede tener efectos en la cantidad de sueño pero no en la calidad de este, es decir respeta el inicio y porcentaje de las distintas fases de sueño. Por lo anterior, este efecto inesperado si bien no puede ser explicado en el presente trabajo, creemos que si abre una nueva incognita a resolver sobre los efectos inespecíficos del placebo.

Se observaron efectos adversos bajo la administración de Zopiclon (una voluntaria reportó sabor amargo y sequedad de boca), Diacepam (mareo y molestia gastrointestinal reportado por una voluntaria) y Zolpidem (mareo, vértigo y vómito observado también solo en una voluntaria). Luna-Villegas y cols (1994) no observaron efectos secundarios después de una sola toma de la misma dosis eficaz mínima de estos ligandos en hombres sanos. Esto puede explicarse con relación a que el sexo puede afectar la farmacocinética de diversas drogas. Langdry y Benfield (1990) observaron que en las mujeres las concentraciones plasmáticas de Zolpidem son más altas comparadas con los hombres; asimismo, Yonkers y cols (1992) establecen que las benzodiazepinas tienen tasas de eliminación más lenta en las mujeres comparadas con los hombres todo lo cual puede influir en la mayor incidencia de efectos adversos en las mujeres.

Resumiendo, aunque el efecto final de los moduladores directos y de los moduladores alostericos sobre el receptor $GABA_A/BZ/CL$ es común, es decir el resultado final es la inhibición neuronal, su efecto sobre el sueño no es el mismo, observándose efectos opuestos si una u otra de las subunidades es afectada (como lo indican múltiples investigaciones), cambios de alguna fase de sueño observados solo en una subunidad y no en la otra (como la modificación de la fase delta por el modulador directo y la modificación de la fase MOR y de la fase 1 y 2 del sueño por el modulador alostérico encontrado en el presente trabajo) o la modificación diferencial dependiendo de la estructura química del ligando unido a un mismo receptor (como el caso de Zopiclon que modificó el sueño MOR y la fase 2 en ausencia de cambios producto de los otros ligandos que se unen a este mismo receptor).

Aunque lo anterior es un hecho, no tenemos una explicación de porqué ocurre un efecto diferencial dependiendo de la subunidad afectada y de la estructura química del ligando administrado si bien su efecto común es la facilitación de las sinápsis GABAérgicas. De hecho esta es la pregunta principal que surgió en el presente trabajo. Esto nos da pie para continuar con subsecuentes investigaciones tales como: diferencias que dependen de la subunidad administrada si las dosis son repetidas; administración de moduladores directos y alostéricos a pacientes que tienen deficiencia en los niveles de GABA; efecto de agonistas y de agonistas inversos de las subunidades α y β y su efecto sobre el sueño y, diferencias observadas en la respuesta a fármacos agonistas de GABA, benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos en diferentes fases del ciclo menstrual.

4.2. CONCLUSIONES

La modulación exógena del complejo GABA_A/BZ/Cl produce modificaciones en el sueño dependiendo de la subunidad receptora involucrada, así como de la estructura química del ligando administrado. La modulación alostérica positiva de este receptor afecta tanto el sueño NoMOR (fase 1 y fase 2) como el sueño MOR, dependiendo de la estructura química del ligando administrado, mientras que la modulación directa modifica solo el sueño NoMOR (fase delta). La heterogeneidad del receptor de BZ, el porcentaje (fracción) de ocupación y la especificidad anatómica de esta pueden explicar los diferentes efectos en el sueño observados bajo la administración de ligandos exógenos que se unen a este receptor.

Es probable que el GABA tenga una acción inhibitoria sobre la dopamina y la acetilcolina. Su acción sobre la dopamina puede ser importante en la inducción y mantenimiento del sueño, mientras que su acción sobre la acetilcolina puede mediar el inicio y el mantenimiento del sueño MOR. Por el contrario, la transmisión GABAérgica muestra un efecto facilitador en estructuras y neurotransmisores involucrados en las fases 2 y delta del sueño.

Los moduladores directos y alostéricos del complejo receptor GABA_A/BZ/Cl podrían representar una herramienta terapéutica para pacientes neuropsiquiátricos que presentan alteraciones o trastornos en el sueño. Zopiclon podría ser una opción en pacientes que tienen una latencia MOR muy corta y un porcentaje de sueño MOR incrementado (como en el caso de pacientes deprimidos o pacientes narcolépticos) y en pacientes con alteraciones en la fase 2 del sueño (Epilepsia, Alzheimer, etc). Mientras GABOB representa un agonista GABAérgico

adecuado para el tratamiento de desórdenes del sueño en el que este es poco reparador. El hecho de que en sujetos que padecen alguna enfermedad neuropsiquiátrica los niveles de GABA cerebral están disminuidos y presentan deterioros concomitantes de la estructura y el mantenimiento del sueño, representa un apoyo indirecto de la participación del GABA en el sueño.

Los principales hipnóticos administrados en la clínica pertenecen al grupo de las benzodiazepinas y no benzodiazepinas; aunque posterior a su síntesis y empleo comercial, el descubrimiento de los sitios de enlace de alta afinidad en el cerebro para estos ligandos (receptor $GABA_A/BZ/Cl$) que involucra la facilitación de la transmisión GABAérgica, representó un gran avance en la comprensión de sus efectos en el sueño. Con todo ello, resulta evidente que el éxito terapéutico de estas sustancias contrasta con la escasez de estudios detallados sobre sus aspectos farmacodinámicos, implicados en la neurotransmisión GABAérgica, y su relación con los mecanismos del sueño. Es necesario, por lo tanto, obtener evidencias a través de estudios anatómicos, bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos llevados a cabo en animales para clarificar el papel del GABA en la regulación del sueño. Así como estudios en humanos administrando ligandos agonistas y antagonistas que se unan al receptor de GABA o al receptor de BZ, administrados a diferentes dosis y en dosis repetidas, en pacientes con deficiencias en los niveles de GABA y en mujeres durante diferentes fases del ciclo menstrual.

Por último, se sugieren estudios adicionales que permitan verificar experimentalmente las influencias hormonales sobre la organización del sueño en mujeres, ya que se ha observado una diferente respuesta farmacológica con base en el sexo. Aunque en la presente tesis se trató

de controlar este tipo de influencias al estudiar a las voluntarias durante la fase folicular de su ciclo menstrual, es necesario que estudios posteriores sobre sueño e hipnóticos con muestras de mujeres tomen en cuenta el género y la fase del ciclo con el fin de que estas variables no lleguen a oscurecer sus resultados.

BIBLIOGRAFIA

- Adrien, J. (1976). Lesion of the anterior raphe nuclei in the newborn kitten and the effects on sleep. *Brain Res.*, 103: 579-583.
- Adrien, J., Bourgoin, S. y Hamon, M. (1977). Midbrain raphe lesion in the newborn rat. I. Neurophysiological aspects of sleep. *Brain Res.*, 127: 99-110.
- Akert, K., Koella, W.P. y Hess, R. Jr. (1952). Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus. *Am. J. Physiol.*, 168: 260-267.
- Akiskal, H.S., Rosenthal, T.L., Haykal, R.F., Lemmi, H., Rosenthal, R.H. y Scott-Strauss, A. (1980). Characterological depressions. *Arch. Gen. Psychiatry*, 37: 777-783.
- Alam, N., Kumari, S. y Mallick, B.N. (1993). Role of GABA in acetylcholine induced locus Coeruleus mediated increase in REM. *Sleep Res.*, 22: 541.
- Alford, F.P., Baker, H.W., Burger, H.G., de Kretser, D.M., Hudson, B., Johns, M.W., Masterton, J.P., Patel, Y.C. y Renice, G.C. (1973a). Temporal patterns of integrated plasma hormone levels during sleep and wakefulness. I. Thyroid stimulating hormone, growth hormone and cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 841-847.

- Alford, F.D., Baker, H.W.G., Burger, H.G., de Kretser, D.M., Hudson, B., Johns, M.W., Masterton, J.P., Patel, Y.C. y Rennie, G.C. (1973b). Temporal patterns of Integrated Plasma Hormone levels During Sleep and Wakefulness. II. Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone and Estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37(6): 848-854.
- Allain, H., Delahaye, C., Le Coz, F., Blin, P., Decombe, R. y Martinet, J.P. (1991). Postmarketing Surveillance of Zopiclone in Insomnia: Analysis of 20,513 Cases. *Sleep*, 14(5): 408-413.
- Amatruda, T.T., Black, D.A., Mckenna, T.M., Mccarley, R.W. y Hobson, J.A. (1975). Sleep cycle control and cholinergic mechanisms: Differential effects of carbachol on pontine brain stem sites. *Brain Res.*, 98: 501-515.
- Anden, N.E., Dalen, y Johansson, B. (1973). Baclofen and lithium in Huntington's Chorea. *Lancet*, 2: 93.
- Anderson, R.A., Ritzmann, R.F. y Tabakoff, B. (1977). Formation of gamma-hydroxybutyrate in brain. *J. Neurochem.*, 28: 633-639.
- Anton-Tay, F. (1971). Pineal-brain relationships. En: *The Pineal Gland*. Wolstenholme, G., and Knight, J. (Eds). A Ciba Foundation Symposium. Churchill Livingstone. London.
- Anton-Tay, F., Diaz, J.L. y Fernández-Guardiola, A. (1971). On the effect of melatonin upon human

brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sci.*, 10: 841-850.

Armitage, R. y Yonkers, K.A. (1994). Case report: Menstrual-related very short REM latency in a healthy normal control. *Sleep*, 17(4): 345-347.

Ascrinsky, E. y Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118: 273-274.

Aston-Jones, G. y Bloom, F.E. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.*, 1: 876-886.

Awapara, J., Landau, A.J., Fuerst, R. y Seale, B. (1950). Free Gamma-aminobutyric. *Nature (Lond)*, 178: 1052.

Axelrod, J. (1974). The pineal gland: A neurochemical transducer. *Science*, 184: 1341-1348.

Azumi, K. (1966). A polygraphic study of sleep in schizophrenics. English abstract. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 68: 69-75.

Azumi, K. y Zhirakawa, S. (1982). Characteristics of spindle activity and their use in evaluation of hypnotics. *Sleep*, 5: 95-105.

- Baekeland, F. y Lundwall, L. (1971). Effects of methyldopa on sleep patterns in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 31: 269-273.
- Baghdoyan, H.A., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1985). Cholinergic manipulation of brainstem reticular systems: Effects on desynchronized sleep. En: *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. A. Wauquier (ed). Raven Press, New York, pp: 15-27
- Baghdoyan, H.A., Rodrigo-Angulo, M.L. McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1987). A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res.*, 414: 245-261.
- Bailey, E., Jenner, F.A. y Wheeler, M.J. (1971). Renal function during the stages of sleep. *J. Physiol.* (Lond), 218: 40-42.
- Bailey, J. y Marshall, J. (1970). The relationship of the post-ovulatory phase of the menstrual cycle to total cycle length. *J. Biosoc. Sci.*, 2(2): 123-132.
- Baldy-Moulinier, M. (1982). Temporal Lobe Epilepsy and Sleep Organization. En *Sleep and Epilepsy*. Sterman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc, New York-London: 347-357.
- Ball, G.J., Gloor, P. y Schane, N. (1977). The cortical electromicrophysiology of pathological delta waves in the electroencephalogram of cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 43: 346-361.

- Barchas, J., DaCosta, F. y Spector, S. (1967). Acute pharmacology of melatonin. *Nature*, 214: 919-920.
- Batini, C., Magni, F., Palestine, M., Rossi, G. F. y Zanchetti, A. (1959). Neural mechanisms underlying the enduring EEG and behavioral activation in the midpontine pretrigeminal cat. *Arch. Ital. Biol.*, 97: 13-25.
- Baxter, B.L. (1969). Induction of both emotional behavior and a novel form of REM sleep by chemical stimulation applied to cat mesencephalon. *Exp. Neurol.*, 23: 220-230.
- Beck, A. (1890). *Oznaczenie lokalizacji w mozgu i rdzeniu za pomoca zjawisk elektrycznych* (Thesis). Krakow: Univ. Jagiellonski.
- Beecher, H.K. (1955). The powerful of placebo. *J. Am. Med. Assoc.*, 176: 1102-1110.
- Beersma, D.G.M., van den Hoofdakker, R.H. y van Berkestijn, J.W.B.M. (1983). Circadian rhythms in affective disorders. Body temperature and sleep physiology in endogenous depressives. In *Advances in Biological Psychiatry*. Vol. 11. Mendlewicz., and van Praag, H.M. (Eds). Karger, Basel: 114.
- Benke, D., Mertens, S., Trzeciak, A., Gillissen, D. y Mohler, H. (1991). GABA_A receptors display association of $\mu 2$ -subunit with $\alpha 1$ and $\beta 2/3$ subunits. *J. Biol. Chem.*, 266: 4478-4483.

- Benson, K.L., Berger, P.A. y Zarcone, V.P. (1981). The relationship of REM sleep to urinary and CSF MHPG in depressive disorder: A re-examination. *Sleep Res.*, 10: 168.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 87: 527-570.
- Berger, R.J., Olley, y Oswald, I. (1962). The EEG, eye movements and dreams of the blind. *Quart. J. Exp. Psychol.*, 14: 183-186.
- Berson, S.A. y Yalow, R.S. (1968). Radioimmunoassay of ACTH in plasma. *J. Clin. Invest.*, 47: 2725-2751.
- Bertrand, F. y Hugelin, A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: Pneumotoxic mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 34: 189-207.
- Bertrand, F., Hugelin, A. y Vibert, J.F. (1973). Quantitative study of the anatomical distribution of respiratory related neurons in the pons. *Expl. Brain Res.*, 16: 383-399.
- Besset, A. (1982). Influence of generalized seizures on sleep organization. En *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 339-346.
- Besset, A., Tafti, M., Barthovil, P., Rossi, P. y Billiard, M.

(1990). Effect of Zolpidem 10 mg on Sleep architecture and daytime Psychomotor Skills in Poor Sleepers. *Sleep Res.*, 19: 54.

Billiard, M. (1972). *Influence des hormones ovariennes et des gonadotrophines hypophysaires sur le sommeil chez la femme. Tesis de Medicina.* Montpellier.

Billiard, M., Besset, A., de Lustrac, C. y Brissaud, L. (1987). Dose-Response Effects of Zopiclone on Night Sleep and on Nighttime and Daytime and Daytime Functioning. *Sleep*, 10(Suppl. 1): 27-34.

Blanchard, J.C., Boireau, A. y Julou, L. (1983). Brain receptors and zopiclone. *Pharmacology*, 27(Suppl.2): 59-69.

Bloom, F. e Iverson, L. (1971). Localizing 3H-GABA in nerve terminals in rat cerebral cortex by electron microscopic autoradiography. *Nature (Lond)*, 229: 628-630.

Bodenheimer, S., Winter, J.S.D. y Faiman, C. (1973). Diurnal Rhythms of Serum Gonadotropins, Testosterone, Estradiol and Cortisol in Blind Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37(3): 472-475.

Bonnet, M.H., Kramer, M. y Roth, T. (1981). A Dose Response Study of the Hypnotic Effectiveness of Alprazolam and Diazepam in Normal Subjects. *Psychopharmacology*, 75: 258-261.

- Borbély, A.A., Mattmann, P., Loepfe, M., Strauch, I. y Lehmann, D. (1985). Effect of benzodiazepine hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Hum. Neurobiol.*, 4: 189-194.
- Borenstein, P. y Cujo, P. (1974). Influence of barbiturates and benzodiazepines on the sleep EEG. En *Psychotropic drugs and the human EEG. Modern Problems of Pharmacopsychiatry*. Itil, T.M. (Ed). Vol. 8. Karger, Basel: 182-192.
- Borman, J. y Feigenspan, A. (1995). GABAC receptors. *TINS*, 18: 515-519.
- Bouhuys, A.L. y Van Den Hoffdakker, R.H. (1977). Effects of midbrain raphe destruction on sleep and locomotor activity in rats. *Physiol. Behav.*, 19: 535-541.
- Bourgoin, S., Enjalbert, A., Adrien, J., Hery, F. y Hamon, M. (1977). Midbrain raphe lesion in the newborn rat. II. Biochemical alterations in serotonergic innervation. *Brain Res.*, 127: 111-126.
- Bowers, B.J., Bosy, T.Z. y Wehner, J.M. (1991). Adrenalectomy Increases Bicuculline-Induced Seizure Sensitivity in Long-Sleep and Short-Sleep Mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 38: 593-600.
- Bowery, N.G., Price, G.W., Hudson, A.L., Hill, D.R., Wilkin, G.P. y Turnbull, M.J. (1984). GABA receptor multiplicity. *Neuropharmacology*, 23: 219-231.

- Boyar, R., Finkelstein, J., Roffwarg, H., Kapen, S., Weitzman, E. y Hellman, L. (1972a). Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N. Engl. J. Med.*, 287(12): 582-586.
- Boyar, R., Perlow, M., Hellman, L., Kapen, S. y Weitzman, E. (1972b). Twenty-Four Hour Pattern of Luteinizing Hormone Secretion in Normal Men with Sleep Stage Recording. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35(1): 73-81.
- Boyar, R. M., Rosenfeld, R.S., Kapen, S., Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Weitzman, E.D. y Hellman, L. (1974). Simultaneous augmented secretion of Luteinizing hormone and testosterone during sleep. *J. Clin. Invest.*, 54: 609-618.
- Braestrup, C., y Nielsen, M. (1983). Benzodiazepine receptors. En *Handbook of Psychopharmacology*. Iversen, L.L., Iversen, S.D., Snyder, S.H. (Eds). Vol. 17. Plenum Press. New York: 285.
- Braestrup, C., Nielsen, M. y Honoré, T. (1983). Benzodiazepine receptor ligands with positive and negative efficacy. En *CNS Receptors: From Molecular Pharmacology to Behavior*. Mandel, P., DeFeudis. (Eds). Raven Press. New York: 237-245.
- Branchey, M., Branchey, L. y Nadler, R.D. (1971). Effects of Estrogen and Progesterone on Sleep Patterns of Female Rats. *Physiol. Behav.*, 6: 743-746.

- Branchey, M., Branchey, L. y Nadler, R. (1973).** Effects of Sex Hormones on Sleep Patterns of Male Rats Gonadectomized in Adulthood and in the Neonatal Period. *Physiol. Behav.*, 11: 609-611.
- Branchey, M. y Kissin, B. (1970).** The effects of alpha-methyl-paratyrosine on sleep and arousal in the rat. *Psychonomic Science*, 19: 281-282.
- Brazier, A.B.M.** The historical development of neurophysiology. (1959). En *Handbook of Physiology*. Section I. Neurophysiology. Volume I. J. Field, H.W. Magoun y E.V. Hall (eds). American Physiological Society, Washington, D.C. (1959): 1-58.
- Bremer, F. (1935).** Cerveau isolé et physiologie du sommeil. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 118: 1235-1241.
- Broughton, R. y Mamelak, M. (1976).** Gammahydroxybutyrate in the treatment of compound narcolepsy: a preliminary report. In: Guilleminault, A., Dement, W.C., Passouant, P (eds). *Narcolepsy*. Spectrum. New York. pp. 659-667.
- Broughton, R. y Mamelak, M. (1979).** The treatment of narcolepsy cataplexy with nocturnal gammahydroxybutyrate. *Can. J. Neurol. Sci.*, 6: 1-6.
- Broughton, R. y Mamelak, M. (1980).** Effects of nocturnal gammahydroxybutyrate on sleep waking

patterns in narcolepsy-cataplexy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 7: 23-31.

Brown, W.A. (1994). Placebo as a treatment for depression. *Neuropsychopharmacol.*, 10: 265-269.

Brunner, D.P., Dijk, D.J., Münch, M. y Borbély, A.A. (1991). Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. *Psychopharmacology*, 104: 1-5.

Bucla-Casal, G. y Navarro, H.J.F. (1990). *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos*. Siglo Veintiuno Editores, España.

Byck, R. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. En *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Fifth Edition, Goodman, L.S., Gilman, A. (eds), Macmillan Publishing Co., New York: 1975: 152-200.

Cagnacci, A., Elliott, J.A. y Yen, S.S.C. (1992). Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75: 447-452.

Cahn, J., Alano, J., Bamberger, I., Georges, G., Hauser, F., Helbecques, C. y Herold, M. (1960). et Kabaparée du 4-hydroxybutyrate de sodium et des formes D et de la alfa-hydroxy, beta-diméthyl gamma-butyrolactone. *Agressologie*, 1: 605-623.

Caldwell, D.F. (1969). Differential levels of stage IV sleep in a group of clinically similar chronic

schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*, 1: 131-141.

- Caldwell, D., y Domino, E. (1967). Electroencephalographic and eye movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 22: 414-420.
- Calvo, J.M., Condes, M., Valverde, R.C. y Fernández-Guardiola, A. (1976). Efecto de la hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) sobre el ciclo sueño-vigilia en el gato. *Bol. Estud. Med. Biol., Méx.* (Resumen) 29: 89.
- Candia, O., Rossi, G.F. y Sekino, T. (1967). Brain stem structures responsible for the electroencephalographic patterns of desynchronized sleep. *Science*, 155: 720-722.
- Carli, G., Armengol, V. y Zanchetti, A. (1963). Electroencephalographic desynchronization during deep sleep after destruction of midbrain-limbic pathways in the cat. *Science*, 140: 677-679.
- Carli, G. y Zanchetti, A. (1965). A study of pontine lesions suppressing deep sleep in the cat. *Arch. Ital. Biol.*, 103: 751-788.
- Carlson, H.E., Gillin, J.C., Gorden, P. y Snyder, F. (1972). Absence of sleep-related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 1102-1105.
- Caton, R. (1875). The electric currents of the brain. *Brit. M.J.* 2:278.

- Cazzullo, C.L., Penati, G., Bozzi, A. y Mangoni, A. (1969). Sleep patterns in depressed patients treated with a MAO inhibitor: Correlation between EEG and metabolites of tryptophan. En: *The Present Status of Psychotropic Drugs*. A. Cerletti y F.J. Bove (eds). pp. 199-203.
- Cespuglio, R., Gómez, M.E., Walker, E. y Jouvet, M. (1979). Effets du refroidissement et de la stimulation des noyaux du refroidissement système du raphé sur les états de vigilance chez le chat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 47: 289-308.
- Chase, M.H., Enomoto, S., Murakami, T., Nakamura, Y. y Taira, M. (1981). Intracellular potential of medullary reticular neurons during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.*, 71: 226-233.
- Chernik, D.A., Ramsey, T.A. y Mendels, J. (1973). Effect of parachlorophenylalanine on the sleep of a methadone addict. *Br. J. Psychiatry*, 122: 191-199.
- Chiazze, L., Brayer, F.T., Macisco, J.J., Parker, M.P. y Duffy, B.J. (1968). The length and variability of the human menstrual cycle. *J. Amer. Med. Assoc.*, 203(6): 377-380.
- Chu, N., y Bloom, F.E. (1973). Norepinephrine-containing neurons: changes in spontaneous discharge patterns during sleeping and waking. *Science*, 179 (76): 908-910.
- Chu, N.S., y Bloom, F. (1974). Activity patterns of catecholamine-containing pontine neurons in the dorso-lateral tegmentum of unrestrained rats. *J. Neurobiol.*, 5: 527-544.

- Church, M.V., March, J.D., Hibi, S., Benzon, K., Caveness, C. y Feinberg, F. (1975). Changes in frequency and amplitude of delta activity during sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 39: 1-7.
- Clemens, J.A., Shaar, C.J., Smalstig, E.B., Tandy, W.A. y Roush, M.E. (1972). Preoptic Area Multiple Unit Activity and LH Release during the Sleep Cycle of the rat. *Endo.*, 91(3): 621-625.
- Cluydts, R. y Visser, P. (1980). Mood and Sleep. I. Effects of the Menstrual Cycle. *Waking and Sleep*, 4: 193-197.
- Cochran, W. y Cox, G. *Diseños Experimentales*. Trillas. México: 1990.
- Cohen, M.I. (1971). Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol.*, 217: 133-158.
- Colvin, G.B., Whitmoyer, D.I. y Sawyer, C.H. (1969). Circadian Sleep-Wakefulness Patterns in Rats after ovariectomy and Treatment with Estrogen. *Exp. Neurol.*, 25: 616-625.
- Coppola, J.A. (1971). Brain catecholamines and gonadotropin secretion. En *Frontiers in Neuroendocrinology*. Martini, L., and Ganong, W.F. (eds). Oxford University Press. New York: 129-143.
- Cordeau, J.P. y Mancia, M. (1959). Evidence for the existence of an electroencephalographic

synchronization mechanisms originating in the lower brain stem. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 11: 551-564.

Corsi, C.M. *Psicofisiología del Sueño*. Edit, Trillas. México: 1983.

Costa, E., Guidotti, A. y Mao, C.C. (1975). Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 14: 113-130.

Coyle, J.T., Price, D.L., y DeLong, M.R. (1983). Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219: 1184-1190.

Cramer, H., Rudolph, J., Consrbruch, V. y Kendel, K. (1974). On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 11: 187-191.

Crouch, J. y McClintic, R. *Principios de Anatomía Humana*. Limusa. México: 1976.

Curthoys, I.S., Nakao, S. y Markham, C.H. (1981). Cat medial pontine reticular neurons related to vestibular nystagmus: Firing pattern, location and projection. *Brain Res.*, 222: 75-94.

Czeisler, C.A., Zimmerman, J.C., Ronda, J.M., Moore-Ede, M.C. y Weitzman, E.D. (1980). Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*, 2: 329-346.

- Dahlström, A. y Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamines containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 63 (Supl. 232): 1-55.
- Dahlström, A. y Fuxe, K. (1965). Evidence for the existence of monoamines neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal systems. *Acta Physiol. Scand.*, 64 (Supl 247): 1-36.
- Daughaday, W.H., Othmer, E. y Kipnis, D.M. (1969). Hypersecretion of growth hormone during REM deprivation. Abst.: 126, 1969 51st Mtg. *Endocrine Soc.*, New York.
- David, S., y Kalyankar, G.D. (1986). Effect of adrenalectomy on gamma-aminobutyric acid concentrations in the central nervous system. *J. Neurochem.*, 46: 161-165.
- Dawson, S., Kaplan, J., Semel, C., Green, R., Woodrow, K., Gillin, J.C. y Wyatt, R. (1974). Sleep changes in chronic schizophrenics. Effects of 5-hydroxytryptophan (5-HTP). *Sleep Res.*, 3: 37.
- De Andrés, I. y Corpas, I. (1990). Control del Sistema Nervioso Central en los estados de vigilia y sueño. En: *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos*. G. Bucla-Casal y H.J.F. Navarro (comps). Siglo Veintiuno Editores, España, 1990: pp 61-77.

- De Andrés, I. y Reinoso-Suárez, F. (1979). Participation of the cerebellum in the regulation of the sleep-wakefulness cycle through the superior cerebellar peduncle. *Arch. Ital. Biol.*, 117: 140-163.
- De Biolley, D. y Sorel, L. (1969). Premiers resultats en clinique d'un nouvel anti-epileptique: Di-n-propyl acetate de sodium (DPA) spécialisé sous la marque Depakine. *Acta Neurol. Belg.*, 69: 909-913.
- Declerck, A.C., Kho, L., Ruwe, F., O'Hanlon, J.F. y Vermeeren, A. (1991). Effet du Zolpidem sur le sommeil chez l'homme. En: Abstract book of the *Symposium Stilnox 1st imidazopyridine -10th Congress of the European Sleep Research Society*, Strasbourg, May 20-25, 1990. pp:123-129.
- Declerck, A.C., Wauquier, A., Sijben-Kiggen, R. y Martens, W. (1982). A normative study of Sleep in different forms of epilepsy. En: *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P (Eds). Academic Press Inc. New York-London: 329-337.
- Deguchi, T., y Axelrod, J. (1972). Induction and superinduction of serotonin N-acetyltransferase by adrenergic drugs and denervation in rat pineal organ. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 69: 2208-2111.
- De Lacerda, L., Kowarski, A., Johanson, A.J. Athanasiou, R. y Migeon, C.J. (1973). Integrated concentration and Circadian Variation of Plasma Testosterone in Normal Men. *J. Clin.*

Endocrinol. Metab., 37(3): 366-371.

Dement, W. (1958). The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 10: 291-296.

Dement, W. y Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 9: 673-690.

Dement, W.C., Mitler, M.M. y Henriksen, S.J. (1972). Sleep changes during chronic administration of parachlorophenilalanine. *Rev. Can. Biol.*, 31: 239-246.

Dempsey, E.W. y Morrison, R.S. (1942). The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am. J. Physiology*, 135: 293-300.

Derbyshire, A.J., Rempel, B. y Forbes, R. (1936). The effect of anesthetics on action potentials in the cerebral cortex of the cat. *Am. J. Physiol.*, 116: 557-596.

Díaz-Guerrero, R., Gottlieb, J.S. y Knott, J.R. (1946). The sleep of patients with maniac-depressive psychosis, depressive type. *Psychosom. Med.*, 8: 399-404.

- Dijk, D.J. Beersma, D.G.M., Daan, S. y van den Hoffdakker, R.H.. (1989). Effects of seganserin a 5HT2 antagonist and tamazepam on human sleep stages and EEG power spectra. *Eur. J. Pharmacol.*, 171: 207-218.
- Dorian, P., Sellers, E.M., Kaplan, H. y Hamilton, C. (1983). Evaluation of zopiclone physical dependence liability in normal volunteers. *Pharmacol.* 22 Suppl.2, pp. 228-234
- Dreyfus, J.F. Zopiclone clinical efficacy and tolerance. *Symposium of zopiclone*: Tokyo 1981.
- Drucker-Colín, R.R., y Rojas-Ramirez, A. (1976). New approaches to the study of the neurochemical basis of sleep and wakefulness. En: *Advances in Psychobiology* Riesen, A.M., Thompson, R.I. (Eds). John Wiley and Sons, Inc. New York, 3: 1-34.
- Drucker-Colín, R.R., Spanis, C.W., Hunyadi, J., Sassin, J.F. y McGaugh, J.L. (1975). Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat. *Neuroendocrinology*, 18: 1-8.
- Dudek, B.C. y Phillips, T.J. (1989). Genotype-dependent effects of GABAergic agents on sedative properties of ethanol. *Psychopharmacology*, 98: 518-523.
- Dunleavy, D.L., Brezinova, V., Oswald, I., Maclean, A.W. y Tinker, M. (1972). Changes during weeks in effects on tricyclic on the human sleeping brain. *Br. J. Psychiatry*, 120: 663-672.

- Dunleavy, D.L., Oswald, L., Brown, P. y Strong, J.A. (1974). Hyperthyroidism, sleep and growth hormone. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 36: 259-263.
- Dürriegl, V., Buranji, I. y Stojanovic, V. (1973). Characteristics of paradoxical sleep in schizophrenic patients. En *Sleep: Physiology, Biochemistry, Psychology, Pharmacology, Clinical Implications*. Koella, W.P., and Levin, P.(Eds). Karger Basel: 587-591.
- Ehlert, F.(1986). "Inverse agonists", cooperativity and drug action at benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 7: 28-32.
- Ehrhart, J., Ehrhart, M., Muzet, A., Schieber, J.P. y Naitoh, P. (1981). K-Complexes and Sleep Spindles Before Transient Activation During Sleep. *Sleep*, 4(4):400-407.
- Enna, S.J. (1980a). GABA and Neuropsychiatric Disorders. *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 7(3): 257-259.
- Enna, S.J. (1980b). Neuropharmacological and clinical aspects of Gamma-aminobutyric acid (GABA). En: *Neuropharmacology of Central and Behavioral Disorders*. Palmer, G. (Ed). Academic Press. New York.
- Enna, S.J., y Maggi, A. (1979). Biochemical pharmacology of GABAergic agonists. *Life Sci.*, 24: 1727-1738.

- Enna, S.J., Bennett, J.P., Bylund, D.B., Snyder, S.H., Bird, E.D. e Iversen, L.L. (1976a). Alterations of brain neurotransmitter receptor binding in Huntington's disease. *Brain Res.*, 116: 531-537.
- Enna, S.J., Bird, E., Bennett, J.P., Bylund, D.B., Yamamura, H.I. e Iversen, L.L., Snyder, S.H. (1976b). Huntington's chorea: changes in neurotransmitter receptors in brain. *New Eng. J. Med.*, 294: 1305-1309.
- Enna, S.J., Ferkany, J.W., Van Woert, M. y Butler, I.J. (1979). Measurement of GABA in biological fluids: effects of GABA transaminase inhibitors. En: *Advances in Neurology*. Chase, To., Wexler, N., Barbeau, A. (Eds): Vol. 23. Raven Press. New York: 741-750.
- Enna, S.J., Stern, L.Z., Wastek, G.J. y Yamamura, H.I. (1977). Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid variations in neurological disorders. *Arch. Neurol.*, 34: 683-685.
- Feinberg, I., Braun, M., Koresko, R.L. y Gottlieb, F. (1969). Stage 4 sleep in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 21:262.
- Fernández-Guardiola, A. (1978). Mecanismos y funciones del sueño normal. *Salud Mental*, 1(4): 6-15.
- Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Boyar, R.M., Kream, J. y Hellman, L. (1972). Age-related change in the twenty-four hour spontaneous secretion of growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 665-670.

- Fischer-Perroudon, C., Mouret, J. y Jouvet, M. (1974). Sur un cas d'agryphie (4 mois sans sommeil) au corus d'une maladie de Morvan. Effet favorable du 5-hydroxytryptophane. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 36: 1-18.
- Fisher, C., Kahn, E., Edwards, A. y Davis, D. (1973). A psychophysiological study of nightmares and night terrors. II. The suppression of stage 4 night terrors with Diazepam. *Arch. Gen. Psychiatry*, 28: 252-259.
- Foote, S.L., Aston-Jones, G. y Bloom, F.E. (1980). Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77: 3033-3037.
- Freud, S. (1895). Project for a scientific psychology. En: *The Origins of Psychoanalysis: Cartas a Wilhelm Fliess, borradores y notas, 1887-1902*. Bonaparte, M., Freud, A. y Kres, E (Eds). Basic Books, N.Y. 1954, p.400.
- Friedman. (1980). Sleep pattern in Parkinson's disease. *Acta Medica Polona*, 21:2.
- Fritschy, J.M., Benke, D., Mertens, S., Oertel, W.H., Bachi, T. y Mohler, H. (1992). Five subtypes of type A μ -aminobutyric acid receptors identified in neurons by double and triple immunofluorescence staining with subunit-specific antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89: 6726-6730.

- Fritschy, J.M., Paysan, J., Enna, A. y Mohler, H. (1994). Switch in the expression of rat GABA_A-receptor subtypes during postnatal development: An immunohistochemical study. *J. Neurosci.*, 14: 5302-5324.
- Fung, S.J., Boxer, P.A., Morales, F.R. y Chase, M.H. (1982). Hiperpolarizing membrane responses induced in lumbar motoneurons by stimulation of the nucleus reticularis pontis oralis during active sleep. *Brain Res.*, 248: 267-273
- Gaillard, J.M. y Blois, R. (1981). Spindle Density in Sleep of Normal Subjects. *Sleep*, 4(4): 385-391.
- Gallagher, T.F., Yoshida, K., Roffwarg, H.D., Fukushima, D.K., Weitzman, E.D. y Hellman, L. (1973). ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 1058-1068.
- Galvani, A. (1791). De viribus electricitatis in motu musculari. *Commentarius De Bononiensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia Commentarii*, 7: 363.
- Gamibetal. *Monografía del Producto*. Italmex. pp: 1-5.
- Ganong, F.W. (1986). *Fisiología Medica*. El Manual Moderno, México, D.F.
- Gao, B., Fritschy, J.M., Benke, D. y Mohler, H. (1993). Neuron-specific expression of GABA_A-

receptor subtypes: Differential associations of the $\alpha 1$ - and $\alpha 3$ -subunits with serotonergic and GABAergic neurons. *Neuroscience*, 54: 881-892.

- Gao, B., Hornung, J.P. y Fritschy, J.M. (1995). Identification of distinct GABA_A-receptor subtypes in cholinergic and parvalbumin-positive neurons of the rat and marmoset medial-septum-diagonal band complex. *Neuroscience*, 65: 101-117.
- García-Uría, J., De Andrés, I., Cunchillos, J.D. y Reinoso Suárez, F. (1980). Modifications of the sleep-wakefulness cycle after surgical removal of the cerebellar cortex. En: *Sleep*. B. Popoviciu, B. Acgjan y G. Badin (comps), 1978. Basilea, Karger.
- Gassel, M.M., Marchiafava, P.L. y Pompeiano, O. (1964). Phasic changes in muscular activity during desynchronized sleep in unrestrained cat. An analysis of the pattern and organization of myoclonic twitches. *Arch. Ital. Biol.*, 102: 449-470.
- Gassel, M.M., Marchiafava, P.L. y Pompeiano, O. (1965). Activity of the red nucleus during deep desynchronized sleep in the unrestrained cat. *Arch. Ital. Biol.*, 103: 369-396.
- George, R., Haslett, W.L. y Jenden, D.J.A. (1964). Cholinergic mechanisms in the brain stem reticular formation: Induction of paradoxical sleep. *Int. J. Neuropharmacol.*, 3: 541-552.
- Gibbs, E.L. y Gibbs, F.A. (1973). Clinical correlates of various types of extreme spindles. *Clin.*

Electroencephalogr., 4: 89-100.

Giles, D.E., Roffwarg, H.P. y Rush, A.J. (1990). A Cross-Sectional Study of the Effects of Depression on REM Latency. *Biol. Psychiatry*, 28: 697-704.

Giles, D.E., Schlessler, M.A., Rush, A.J., Orsulak, P.J., Fulton, C.L. y Roffwarg, H.P. (1987). Polysomnographic findings and dexamethasone nonsuppression in depression: A replication and extension. *Biol. Psychiatry*, 22: 872-882.

Gilliland, M.A., Bergmann, B.M. y Rechtschaffen, A. (1989). Sleep deprivation in the rat: VIII. High EEG amplitude sleep deprivation. *Sleep*, 12: 53-59.

Gillin, J.C., y Borbély, A.A. (1985). Sleep: a neurobiological window on affective disorders. *TINS*: 537-542.

Gillin, J.C., Duncan, W.C., Pettigrew, K.D., Frankel, B.L. y Snyder, F. (1979). Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 85-90.

Gillin, J.C., Jacobs, L.S., Fram, D.H. y Snyder, F. (1972a). Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature*, 237: 299-398.

- Gillin, J.C., Jacobs, L.S., Snyder, F. y Henkin, R.I. (1974b). Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and patients with Addison's disease. *Neuroendocrinology*, 15: 21-31.
- Gillin, J., Post, R., Wyatt, R.J., Snyder, F. y Bunney, W.E. (1972b). Infusion of theodihydroxyphenylserine (DOPS) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) during human sleep. *Sleep Res.*, 1:45.
- Gillin, J.C., Sitaram, N., Mendelson, W.B. y Wyatt, R.J. (1978). Physostigmine alters onset but not duration of REM sleep in man. *Psychopharmacology Berl.*, 58(1): 111-114.
- Gillin, J.C., Sitaram, N., Wehr, T., Duncan, W., Post, R., Murphy, D.L. y Mendelson, W.B. (1984). Sleep and affective illness. En: *Neurobiology of Mood Disorders*. R.M. Post y J.C. Ballenger (Eds): 157-189.
- Gnadt, J.W. y Pegram, G. V. (1986). Cholinergic brainstem mechanisms of REM sleep in the rat. *Brain Res.*, 384: 29-41.
- Greenwood, M., Friedel, J., Bond, A.J., Curzon, G. y Lader, M.H. (1974). The acute effects of intravenous infusion of L-tryptophan in normal subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 16: 455-464.
- Gresham, S.C., Agnew, H.W. y Williams, R.L. (1965). The sleep of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 13: 503-507.

- Griesinger, W. (1868). Berliner medicinisch-psychologische Gesellschaft. *Arch Psychiatr Nervenkr.*, 1: 200-204.
- Griffin, S.J. y Trinder, J. (1978). Physical fitness, exercise and human sleep. *Psychophysiology*, 15: 447-450.
- Griffiths, W.J., Lester, B.K., Coulter, J.D. y Williams, H.L. (1972). Tryptophan and sleep in young adults. *Psychophysiology*, 9: 345-356.
- Grob, P. y Harvey, J.C. (1958). Effects in man of the anticholinesterase compound sarin (isopropyl methyl phosphoro-flouridate). *J. Clin. Invest.*, 37: 350-368.
- Groves, P.M., Wilson, C.J. (1980). Fine structure of rat locus coeruleus. *J. comp. Neurol.*, 193: 841-852.
- Guerra, D., Porta, M. y Cami, J. (1986). La relevancia clínica del efecto placebo. *Med. Int.*, 1: 17-23.
- Guilleminault, C., Cathala, J.P. y Castaigne, P. (1973). Effects of 5-hydroxytryptophan on sleep of a patient with a brain stem lesion. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 34:177-184.
- Gulevich, G., Dement, W. y Zarcone, V. (1967). All-night sleep recordings of chronic schizophrenics

in remission. *Compr. Psychiatry*, 8: 141-149.

Gusel'nikov, V.I., y Supin, A. (1968). *Rhythmical activity of the brain*. Moscow, Moscow University Press.

Haber, A. y Runyon, R.P. *Estadística General*. Fondo Educativo Interamericano. México: 1973. pp. 371.

Haefely, W.E. (1978). Central action of benzodiazepines: General Introduction. *Brit. J. Psychiat.*, 133: 231-238.

Haefely, W.E. (1983). Alleviation of anxiety-the benzodiazepine saga. In Parnham, M.J., and Bruinvels, J. (Eds). *Discoveries in Pharmacology*. Vol 1. *Psycho. Neuropharmacology*, p.269. Amsterdam: Elsevier.

Haefely, W.E. (1987). Estructure and Function of the Benzodiazepine Receptor. *Chimia*, 41(11): 389-396.

Haefely, W.E. (1988). Partial agonists of the benzodiazepine receptor: from animal data to results in patients. En: *Chloride channels and their Modulation by Neurotransmitters and Drugs*. Biggio, G., and Costa, E. (Eds). Raven Press. New York: 275-292.

- Haefely, W.E. (1992). Ligands of the GABA_A Receptor-Associated Benzodiazepine Receptor. *Neuroscience Facts*, 3(18): 69-70.
- Haefely, W.E., Kulšćár, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P. y Schaffner, R. (1975). Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 14: 131-151.
- Haefely, W.E., Kyburz, E., Gerecke, M. y Möhler, H. (1985). Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonist. *Adv. Drug Res.*, 14: 165.
- Halasz, P. (1982). Generalized Epilepsy with Spike-Wave Pattern (GESW) and Intermediate States of Sleep. En: *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 219-238.
- Halasz, P., Pal, I. y Rajna, P. (1985). K-complex formation of the EEG in sleep. A survey and new examinations. *Acta Physiol. Hung.*, 65(1): 3-35.
- Hamel, A.R., y Serman. (1982). Sleep and epileptic abnormalities during sleep. En: *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 361-377.

- Hansotia, P., Wall, R. y Berendes, J. (1985). Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology*, 35: 1672-1674.
- Harper, R.M. y Sieck, G.C. (1980). Discharge correlations between neurons in the nucleus parabrachialis medialis during sleep-waking states. *Brain Res.*, 199: 343-358.
- Hartmann, E. (1966). Dreaming sleep (the D-state) and the menstrual cycle. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 143: 406.
- Hartmann, E. (1970). L-Tryptophane and 5OH-tryptophane: Effects on human sleep. *Psychophysiology*, 7: 320-321.
- Hartmann, E.L. (1977). *Funciones del Sueño Fisiológico*. Edit, Labor. Barcelona.
- Hartmann, E.L. (1973). *The Functions of Sleep*. Yale University Press, New Haven.
- Hartmann, E. (1978). Effects of psychotropic drugs on sleep: the catecholamines and sleep. En: *Psychopharmacology: A generation of progress*. Lipton, M.A., Mascio, A.D., Killam, K.F.(Eds). Raven. New York.
- Hartmann, E. (1982). Effects of L-Tryptophan on sleepiness and on sleep. *J. Psychiat. Res.*, 17(2): 107-113.

- Hartmann, E., Chung, R. y Chien, C.P. (1971). L-tryptophan and sleep. *Psychopharmacologia*, 19:114-127.
- Hartmann, E., Cravens, J. y List, S. (1974). Hypnotic effects of l-tryptophan. *Arch. Gen. Psychiatry*, 31: 394-397.
- Hartmann, E. y Spinweber, C.L. (1979). Sleep induced by L-tryptophan. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 167: 497-499.
- Hawkins, D. y Mendels, J. (1966). Sleep disturbances in depressive syndromes. *Am. J. Psychiat.*, 123: 682-690.
- Hayashi, T. y Suhara, R. (1956). Sustances which produce epileptic seizures when applied on the motor cortex of dogs, and sustances which inhibit the seizures directly. *Abstr. XX Congr. Intern. Physiol.*, 410.
- Hazemann, P. y Masson, M. *ABC de Electroencefalografia*. Edit, Masson, Barcelona: 1982.
- Hazra, J. (1970). Effect of hemicholinium-3 on slow-wave and paradoxical sleep of cat. *Eur. J. Pharmacol.*, 11: 395-397.

- Hellman, L., Nakada, F., Curti, J., Weitzman, E.D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fukushima, D.K. y Gallagher, T.F. (1970). Cortisol is secreted episodically by normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 30: 411-422.
- Hendricks, J.C., Morrison, A.R. y Mann, G.L. (1982). Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend upon pontine lesion site. *Brain Res.*, 239: 81-105.
- Henley, K. y Morrison, A.R. (1974). A re-evaluation of the effects of lesions of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomenon of paradoxical sleep in the cat. *Acta Neurobiol. Exp.*, 34: 215-232.
- Henriksen, S.J. y Dement, W.C. (1972). Effects of chronic intravenous administration of 1-alpha-methyl-tyrosine on sleep in the cat. En: *Sleep Research, Brain Information Service Brain Research Institute*, eds Chase, M.H., Stern, W.C., Walter, P.L. UCLA, Los Angeles, vol. 1, 55 (Abstr).
- Hernández-Peón, R. (1965). Central neurohumoral transmission in sleep and wakefulness. En: *Sleep Mechanisms (Progress in Brain Research)*. Editado por Akert, Bally y Schade. Elsevier, Amsterdam, 18: 96-117.
- Hernández-Peón, R., Chavez-Ibana, G., Morgane, P.J. y Timó-Iaria, C. (1963). Limbic cholinergic pathways involvement in sleep and emotional behavior. *Exp. Neurol.*, 8: 93-111.

- Hernández-Peón, R., O'Flaherty, J.J. y Mazzuchelli-O'Flaherty, A.C. (1967). Sleep and other behavioral effects induced by acetylcholinergic stimulation of basal temporal cortex and striate structures. *Brain Res.*, 4: 243-267.
- Herrmann, W.M., Kubicki, St. y Wober, W. (1988). Zolpidem: A four-week Pilot Polysomnographic Study in Patients with Chronic Sleep Disturbances. En: *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. editado por Sauvanet, J.P., Langer, S.Z. Morselli, P.L. Raven Press, New York.
- Herrmann, W.M., Zander, K., Kubicki, S. y Rohmel. (1991). Fractionated 2-Hour Period and Rapid Eye Movement Cycle analysis of the controlled polysomnographic efficacy of zolpidem in chronic Insomniacs. *Biological Psychiatry*, 29, 517S.
- Herzhaft, G. (1963). Effect of placebo. *Encephale*, 58: 480-502.
- Hess, R., Jr., Koella, W.P. y Akert, K. (1953). Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 5: 75-90.
- Hess, W.R. (1944). Das Schlafsyndrom als Folge diencephaler Reizung. *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 2: 305-344.

- Hess, W.R. (1954). The diencephalic sleep centre. En: *Brain Mechanisms and Consciousness*. E.D. Adrian., F. Bremer., H.H. Jasper, y J.R. Delafresnaye (Eds). Thomas, Springfield, I.L. pp. 117-125.
- Himwich, W.A., y Davis, J.M. (1972). Response of brain amino acids to drugs and enviromental conditions. En: *Advances in Psychobiology*. Newton, G., and Riesen, A.M. (Eds). John Wiley and Sons, Inc. New York, 1: 95-129.
- Ho, A. (1972). Sex Hormones and sleep of women. *Sleep Res.*, 1: 184.
- Hobson, J.A. (1965). The effects of chronic brain-stem lesions on cortical and muscular activity during sleep and waking in the cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 19: 41-62.
- Hobson, J.A., Lydic, R. y Baghdoyan, N. (1986). Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *Behav. Brain Sci.*, 9: 371-391.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Freedman, R. y Pivik, R.T. (1974a). Time course of discharge rate changes by cat pontine brain stem neurons during sleep cycle. *J. Neurophysiol.*, 37: 1297-1309.
- Hobson, J.A., McCarley, R.W., Pivik, R.T. y Freedman, R. (1974b). Selective firing by cat pontine brain stem neurons in desynchronized sleep. *J. Neurophysiol.*, 37: 497-511.

- Hobson, J.A., McCarley, R.W. y Wysinsky, P.W. (1975). Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189: 55-58.
- Hoffman, G. y Quadens, O. (1988). Some considerations about rapid eye movements in REM sleep. *Brain Dysfunct.*, 1/1: 43-50.
- Holman, R.B., Dement, W.C. y Guillemnault, C. (1977). Sleep and neurotransmitters. En: *Neuroregulators and psychiatric disorders*. Usdin, E., Hamburg, D.A., Barchas, J.D. (Eds). Oxford University Press. New York: 312-317.
- Holmes, J.H. y Gaon, M.D. (1956). Observations on acute and multiple exposure to anticholinesterase agents. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 68: 86-101.
- Honda, Y., Takahashi, K., Azumi, K., Irie, M., Tsushima, T. y Shizume, K. (1969). Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 20-29.
- Hornykiewicz, O., Lloyd, K.G. y Davidson, L. (1976). The GABA system and function of the basal ganglia-Parkinson disease. En: *GABA in Nervous System Function*. Roberts, E., Chase, T., Tower, D. (Eds). Raven Press. New York: 479-485.

- Hoshino, K., Pompeiano, O., Magherini, P.C. y Mergner, T. (1976a). Oscillatory activity of pontine neurons related to the regular occurrence of REM bursts in the decerebrate cat. *Brain Res.*, 116: 125-130.
- Hoshino, K., Pompeiano, O., Magherini, P.C. y Mergner, T. (1976b). The oscillatory system responsible for the oculomotor activity during the bursts of REM. *Arch. Ital. Biol.*, 114: 278-309.
- Hunkeler, W., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P., Bonetti, E.P., Cumin, R. y Haefely, W. (1981). Selective antagonist of benzodiazepines. *Nature*, 290: 514.
- Huttenlocher, P.R. (1961). Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking. *J. Neurophysiol.*, 24: 451-468.
- Igusa, Y., Sasaki, S. y Shimazu, H. (1980). Excitatory premotor burst neurons in the cat pontine reticular formation related to the quick phase of vestibular nystagmus. *Brain Res.*, 182: 451-456.
- Illig, R., Stahl, M., Hendricks, I. y Hecker, A. (1971). Growth hormone release during sleep wave sleep. *Helv. Paediatr. Acta*, 26: 655-663.
- Imovane, Zopiclone. *Monografia del Producto*. Rhône-Poulenc Santé.

- Ishizuka, Y., Pollak, C.P., Shirakawa, S., Kakuma, T., Azumi, K., Usui, A., Shiraishi, K., Fukusawa, H. y Kariya, T. (1994). Sleep spindle frequency changes during the menstrual cycle. *J. Sleep Res.*, 3/1: 26-29.
- Iskander, T.W. y Kaebbling, R. (1970). Catecholamines, a dream sleep model and depression. *Am. J. Psychiatry*, 127: 47-50.
- Itil, T.M., Hsu, W., Holden, M.C. y Gannon, P. (1970). Digital computer sleep prints in lobotomized and non-lobotomized schizophrenics. *Biol. Psychiatry*, 2: 141-152.
- Itil, T.M., Saletu, B. y Marasa, J. (1972). Digital computer analyzed sleep electroencephalogram (sleep prints) in predicting anxiolytic properties of clorazepate dipotassium (tranxene). *Curr. Ther. Res.*, 14: 415-427.
- Ito, M., Kohsaka, M., Fukuda, N., Honma, K.I., Honma, S., Katsuno, Y., Honma, H., Kawai, I., Morita, N. y Miyamoto, T. (1993). Effects of menstrual cycle on plasma melatonin level and sleep characteristics. *Jpn. J. Psychiatry neurol.*, 47/2: 478-479.
- Iversen, S. (1983). Where in the brain do benzodiazepines act? En: *Benzodiazepines Divided*. M.R. Trimble (ed). Wiley, New York, pp 167-185.
- Jacobs, B.L. y Jones, B.E. (1978). The role of central monoamine and acetylcholine systems in sleep-

wakefulness states: Mediation or modulation? En: *Cholinergic-Monoaminergic Interactions in the Brain*, ed. por L.L. Butcher. Academic Press, Orlando. pp. 271-290.

James, S.P. (1990a). Melatonin rhythm disturbances in mood disorders and sleep. En: *Biological rhythms, mood disorders, light therapy and the pineal gland*. Shafii, M. y Shafii, F.L. (Eds). Washington, D.C. American Psychiatric Press: 193-207.

James, S.P., Sack, D.A. y Rosenthal, N.E. (1990b). Melatonin administration and insomnia. *Neuropsychopharmacology*, 3: 19-23.

Jankowska, E., Lund, S., Lundberg, A. y Pompeiano, O.(1968). Inhibitory effects evoked through ventral reticulo-spinal pathways. *Arch. Ital. Biol.*, 106: 124-140.

Jasper, H. (1958). The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 10: 371-375.

Jasper, H.H., Khan, R.T. y Elliot, K.A.C. (1965). Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science*, 147: 1448-1449.

Jasper, H.H., y Koyama, I. (1969). Rate of release of amino acids from the cerebral cortex in the cat as affected by brainstem and thalamic stimulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47: 889-905.

- Jasper, H.H. y Tessier, J. (1971). Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical sleep. *Science*, 172: 601-602.
- Jenney, E.H., Murphree, H.B., Goldstein, L. y Pfeifer, C.C. (1962). Behavioral and EEG effects of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid in man. *Pharmacologist*, 4: 166.
- Jobert, M., Poiseau, E., Jähnig, P., Schulz, H. y Kubicki, S. (1992). Pattern Recognition by Matched Filtering: An Analysis of Sleep Spindle and K-Complex Density under the Influence of Lormetazepam and Zopiclone. *Neuropsychobiology*, 26: 100-107.
- Johns, M.W., Masterton, J.P., Paddle-Ledinek, J.E., Winikoff, M. y Makinek, M. (1975). Delta-wave sleep and thyroid function in healthy young men. Presentado en el *Second International Sleep Research Congress*. Edinburgh, Scotland. Junio 30-Julio 4.
- Johnson, L.C. y Karpam, W.E. (1968). Autonomic correlates of the spontaneous K-complex. *Psychophysiol.*, 4: 386.
- Jones, B.E. (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 40: 637-656.

- Jones, B.E., Bobillier, P. y Jouvet, M. (1969). Effets de la destruction des neurones contenant des catecholamines du mesencephale sur le cycle veille-sommeil du chat. *C. R. Soc. Biol.*, 163: 176-180.
- Jones, B.E., Bolillier, P., Pin, C. y Jouvet, M. (1973). The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res.*, 58: 157-177.
- Jones, B.E., Harper, S.T. y Halaris, A.E. (1977). Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain Res.*, 124: 473-496.
- Jouvet, M. (1962). Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsables des diferentes phases du sommeil physiologique. *Arch. Ital. Biol.*, 100: 125-206.
- Jouvet, M. (1967). Mechanisms of the states of sleep: A neuropharmacological approach. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 45: 86-126.
- Jouvet, M. (1969). Biogenic amines and the states of sleep. *Science*, 163: 32-41.
- Jouvet, M. (1972). The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.*, 64: 166-307.

- Jouvet, M. (1974). The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. En: *Basic Sleep mechanisms*. Petre-Quadens, O., and Schlag, J.(Eds). Academic Press. New York: 207-232.
- Jouvet, M. (1984). Neuromediateurs et facteurs hypnogenes. *Rev. Neurol. Paris*, 140(6-7): 389-400.
- Jouvet, M. y Delorme, J.F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol.*, 159: 895-899.
- Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J.F. y Renault, J. (1966). Effets des lésions du système du raphe sur le sommeil et la sérotonine cérébrale. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 160: 2343-2350.
- Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J.F. y Renault, J. (1967a). Insomnie permanente et diminution de la sérotonine cérébrale par lésion du système du raphe chez le chat. *J. Physiol. Paris*, 59 (Suppl 1): 248.
- Jouvet, M., Bobillier, P., Pujol, J.F. y Renault, J. (1967b). Suppression du sommeil et diminution de la sérotonine cérébrale par lésion du système du raphe chez le chat. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.*, 264(2): 360-362.
- Jovanovic, V.J. y Dreyfus, J.F. (1983). Polygraphical Sleep Recordings in Insomniac Patients under Zopiclone or Nitrazepam. *Pharmacology*, 27(suppl. 2): 136-145.

- Jurko, M.F., Andy, O.J. y Webster, Ch.L. (1971). Disordered sleep patterns following thalamotomy. *Clin. Electroencephalogr.*, 2: 213-217.
- Jus, K., Bouchard, M., Jus, A.K., Villeneuve, A. y Lachance, R. (1973). Sleep EEG studies in untreated, long term schizophrenic patients. *Arch. Gen. psychiatry*, 29: 386-390.
- Jus, K., Kiljan, A., Wilczak, H., Kubacki, A., Rzepecki, J. y Jus, A. (1968). Etude polygraphique du sommeil de nuit dans la schizophrénie. *Ann. Med. Psychol.*, 126: 713-725.
- Juvancz, P. (1980). The effect of raphe lesion on sleep in the rat. *Brain Res.*, 194: 371-376.
- Kafi, S., Bouras, C., Constantinidis, J. y Gaillard, J.M. (1977). Paradoxical sleep and brain catecholamines in the rat after single and repeated administration of alpha-methyl-paratyrosine. *Brain Res.*, 135: 123-134.
- Kales, A., *Sleep Physiology and Pathology. A Symposium.* J.B. Lippincott Company. Philadelphia and Toronto: 1969.
- Kales, A., Ansel, R.D., Markham, C.H., Scharf, M.B. y Tan, T.L. (1971). Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12: 397-406.

- Kales, A., y Scharf, M.B. (1973). Sleep laboratory and clinical studies of the effects of benzodiazepines on sleep: flurazepam, diazepam, chlorthalidopoxide, and RO5-4200. En: *The benzodiazepines*. Garattini, S., Mussini, E., Randall, L.O. Raven. New York: 577-598.
- Kales, A., Soldatos, C.R., Bixler, E.O., Kales, J.D. y Vela-Bueno, A. (1988). Diazepam: Effects on Sleep and withdrawal Phenomena. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8(5) 340-346.
- Kamberi, I. A., Mical, R.S. y Porter, J.C. (1971). Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. *Endocrinology*, 88: 1288-1293.
- Kanamori, N., Sakai, K. y Jouvet, M. (1980). Neuronal activity specific to paradoxical sleep in the ventromedial medullary reticular formation of unrestrained cats. *Brain Res.*, 189: 251-255.
- Kaneko, C.R.S., Evinger, C. y Fuchs, A.F. (1981). Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. *J. Neurophysiol.*, 46: 387-408.
- Kanno, O., Watanabe, H. y Kazamatsuri, H. (1993). Effects of Zopiclone, Flunitrazepam, Triazolam an Levomepromazine on the Transient Change in Sleep-Wake Schedule: Polygraphic study, and the evaluation of Sleep and daytime condition. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 17: 229-239.
- Kapen, S., Boyar, R.M., Finkelstein, J.W., Hellman, L. y Weitzman, E.D. (1974a). Effect of Sleep-

Wake Cycle Reversal on Luteinizing Hormone Secretory Pattern in Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39(2): 293-299.

Kapen, S., Boyar, R., Hellman, L., Tucker, K. y Weitzman, E.D. (1972). Changes in the sleep stage pattern during the menstrual cycle of normal females. *Sleep Res.*, 1: 186

Kapen, S., Boyar, R., Hellman, L. y Weitzman, E. (1974b). The relationship of LH secretion to sleep in women during the early follicular phase: effects of sleep reversal and a 3 hour ultradian sleep-wake rhythm. *Sleep Res.*, 3: 169.

Kapen, S., Boyar, R., Perlow, M., Hellman, L. y Weitzman, E.D. (1973). Luteinizing hormone: Changes in secretory pattern during sleep in adult women. *Life Sci.*, 13: 693-701.

Karakan, I., Rosenbloom, A.L., Londono, J.H., Williams, R.L. y Salis, P.J. (1975). Growth hormone levels during morning and afternoon naps. *Behav. Neuropsychiatry*, 6: 67-70.

Kasamatsu, T. (1970). Maintained and evoked unit activity in the mesencephalic reticular formation of unrestrained cats. *Exp. Neurol.*, 28: 450-470.

Kellaway, P., Gol, A. y Proler, A. (1966). Electrical activity of the isolated cerebral hemisphere and isolated thalamus. *Exp. Neurol.*, 17: 281-304.

- Keller, E.L. (1974). Participation of medial pontine reticular formation in eye movement in monkey. *J. Neurophysiol.*, 37: 316-332.
- Kerlinger, F.N. (1975). *Investigación del comportamiento*. México. Interamericana.
- Khrestchatsky, M., MacLennan, A.J., Chiang, M.Y., Xu, W.T., Jackson, M.B., Brecha, N., Sternini, C., Olsen, R.W. y Tobin, A.J. (1989). A novel alpha subunit in rat brain GABA_A receptors. *Neuron*, 3 (6): 745-753.
- King, D. y Jewett, R.E. (1971). The effects of alpha methyl tyrosine on sleep and brain norepinephrine in cats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 177: 188-194.
- Kirk, R. (1968). *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. Brooks/Cole. California.
- Kleitman, N. (1963). *Sleep and wakefulness*. Ed. The University of Chicago Press, Chicago.
- Knox, C.K. y King, G.W. (1976). Changes in the Breuer-Hering reflexes following rostral pontine lesion. *Respir. Physiol.*, 28: 189-206.
- Koerger, R.K., Torkelson, R., Haven, G., Donaldson, J., Cohen, S.M. y Case, M. (1984). Increased cerebrospinal fluid 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid in Klein-Levin syndrome. *Neurology*, 34: 1597-1600.

- Kostowski, W., Giacalone, E., Garattini, S. y Valzelli, L. (1968). Studies on behavioral and biochemical changes in rats after lesions of the midbrain raphé. *Europ. J. Pharmacol.*, 4: 371-37
- Kreitner, P.C. (1970). *Temperature Rhythm abstinence: A Quantitative Analysis*. Tesis. Georgetown University.
- Krieger, D.T. y Gewirtz, G.P. (1974). Recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal function, growth hormone responsiveness and sleep EEG pattern in a patient following removal of an adrenal cortical adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 1075-1082.
- Krieger, D.T., Kreuzer, J. y Rizzo, F.A. (1969). Constant light: Effect on circadian pattern and phase reversal of steroid and electrolyte levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 1634-1638.
- Krnjevic, K. (1974). Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.*, 54: 418-540.
- Kryger, M.H., Steljes, D., Poulriot, Z., Neufeld, H. y Odynski, T. (1991). Subjective Versus Objective Evaluation of Hypnotic Efficacy: Experience with Zolpidem. *Sleep*, 14(5): 399-407.
- Kunugi, H. (1970). All night sleep EEG in chronic schizophrenia. (English Abstract). *Seihin Shinkeigaku Zasshi*, 72: 226-227.

- Kupfer, D.J. (1978). Application of EEG sleep for the differential diagnosis and treatment of affective disorders. *Pharmacopsychiatric*, 11: 17.
- Kupfer, D.J. y Foster, F.G. (1972). Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, 2: 684-686.
- Kupfer, D.J., Wyatt, R.J., Scott, J. y Snyder, F. (1970). Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 126: 1213-1223.
- Kurtz, D., Fillius, B., Boningen, C., Sauvanet, J.P., Thiercelin, J.F. y Thénot, J.P. (1988). Effect of Zolpidem on the Sleep of Healthy Elderly Subjects: Polisomnographic Recording Assessments and Pharmacokinetics. En: *Imidazopyridines in Sleep Disorders*, edited by Sauvanet, J.P., Langer, S.Z., Morselli, P.L. Raven Press, New York.
- Laaksonen, H., Rinne, V.K., Sonninen, V. y Riekkinen, P. (1978). Brain GABA neurons in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, Suppl 67, 57: 282-283.
- Laborit, H. (1964). Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int. J. Neuropharmacol*, 3: 433-452.
- Laborit, H. (1973). Gamma-hydroxybutyrate, succine semialdehyde and sleep. En: *Progress in Neurobiology*. Kerkut, G.A., and Phillis, J.W. (Eds): 255-274.

- Laborit, H., Jouany, J.M., Gerard, J., Fabiani, F. (1960). Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4-hydroxybutyrate de sodium. *Agressologie*, 1: 397-406.
- Laguzzi, R.F., Adrien, J., Bourgoïn, S. y Hamon, M. (1979). Effects of intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in the developing kitten. *Brain Res.*, 160: 445-459.
- Lairy, G., Barte, H., Goldsteinas, L. y Ridjanovic, S. (1965). Nocturnal Sleep of mental illness. *Somm. Nurt.*, 2: 254-381.
- Lancel, M., Crönlein, T.A.M. y Faulhaber, J. (1996). Role of GABA_A receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacol.* 15: 63-74.
- Lancel, M. y Faulhaber, J. (1996). The GABA_A agonist THIP (gaboxadol) increases non-REM sleep and enhances delta activity in the rat. *NeuroReport*, 7: 2241-2245.
- Lancel, M., Faulhaber, J., Schiffelholz, T., Mathias, S. y Deisz, R.A. (1997a). Muscimol and midazolam do not potentiate each other's effects on sleep EEG in the rat. *J. Neurophysiol.*, 77: 3.
- Lancel, M., Faulhaber, J. y Steiger, A. (1997a). The influence to the selective GABA_A agonist THIP on sleep in rats and humans. *Sleep Res.*, 26: 21.

- Landau-Ferey, J. (1982). A contribution to the study of Nocturnal Sleep in Patients Suspected of Having Epilepsy. En: *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 421-430.
- Langtry, H.D. y Benfield, P. (1990). Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 40(2): 291-313.
- Lapierre, O., Montplaisir, J., Lamarre, M. y Beclard, M.A. (1990). The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: Further considerations on REM sleep-triggering mechanisms. *Sleep*, 13: 24-30.
- Laurie, D.J., Seeburg, P.H. y Wisden, W. (1992a). The distribution of 13 GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. II. Olfactory bulb and cerebellum. *J. Neurosci.*, 12: 1063-1076.
- Laurie, D.J., Wisden, W. y Seeburg, P.H. (1992b). The distribution of thirteen GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development. *J. Neurosci.*, 12: 4151-4172.
- Lee, K.A., Shaver, J.F., Giblin, E.C. y Woods, N.F. (1990). Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep*, 13: 403.
- Liddle, G.W. (1974). The adrenal cortex. En: *Textbook of Endocrinology*. 8th edition. Williams, R.H.

(ed). Saunders. Philadelphia: 233-283.

Lindsley, D.B., Schereiner, L.H., Knowles, W.B. y Magoun, H.W. (1950). Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 2: 483-498.

Linnoila, M., Klrtila, K. y Mattila, M.J. (1975). Effect of food and repeated injections on serum diazepam levels. *Acta Pharmacol. Toxicol. Copenh.*, 36(2): 181-186.

Lloyd, K.G., Bossi, L., Morselli, P.L., Munari, C., Rougier, M., Loiseau, H. (1986). Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. In *Advances in Neurology*. Delgado-Escuetta, A.V., Ward Jr, A.A., Woodbun, D.M., Porter, R.J.(Eds). Vol. 44. Raven. New York: 1033-1044.

Lloyd, K.G., Dreskler, S. y Bird, E.D. (1977b). Alterations in 3H-GABA binding in Huntington's chorea. *Life Sci.*, 21: 747-753.

Lloyd, K.G., Shemen, L. y Hornykiewicz, O. (1977a). Distribution of high affinity sodium independent 3H-gamma-aminobutyric acid (3H-GABA) binding in the human brain: alterations in Parkinson's disease. *Brain Res.*, 127: 269-278.

Lloyd, K.G., Zivkovic, B., Sanger, D., Depoortere, H. y Bartholini, G. (1987). Fengabine, a Novel Antidepressant GABAergic Agent. I. Activity in Models for Antidepressant Drugs and

Psychopharmacological Profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241(1): 245-250.

- Loomis, L.A., Harvey, N.E. y Hobart, G. (1935). Potentials Rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, 81 (2111): 597-598.
- Lowy, F.H., Cleghorn, J.M. y McClure, D.J. (1971). Sleep patterns in depression. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 153: 10-26.
- Lüddens, H. y Wisden, W. (1991). Function and pharmacology of multiple GABA_A receptor subunits. *Trends Pharmacol. Sci.*, 12(2): 49-51.
- Luque, O., Bayés, R. y Morgado, I. (1984). Inducción del sueño en ratas mediante la administración de un placebo. *Rev. Anal. Comportam.*, 2: 61-65
- Luna-Villegas, G. (1997). *Efectos de ligandos exógenos del receptor GABA_A/Benzodiacepinas sobre el sueño y la atención del hombre normal*. Tesis Doctoral. México.
- Luna-Villegas, G., Vera, F., Navarro, J.F. y Fernández-Guardiola, A. (1994). Effects of exogenous gabaergic modulation on nocturnal sleep. *J. Sleep Res.*, 3 (S1): 152 (Abstract).
- Lund, R., Ruther, E., Wober, W. y Hippus, H. (1988). Effects of Zolpidem (10 mg and 20 mg), Lormetazepam, Triazolam and Placebo on Night Sleep and Residual Effects during the Day.

En: *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. edited by Sauvanet, J.P., Langer, S.Z., Morselli, P.L. Raven Press. New York.

- Luschei, E.S. y Fuchs, A.F. (1972). Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. *J. Neurophysiol.*, 35: 445-461.
- Lydic, R. y Orem, J. (1979). Respiratory neurons of the pneumotaxic center during sleep and wakefulness. *Neurosci. Lett.*, 15: 187-192.
- Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Woskowitz, M.A., Archer, M.C. y Ho, M.H. (1975). Daily rhythm in human urinary melanin. *Science*, 187: 169-171.
- MacWilliam, J.A. (1923). Some applications of physiology to medicine. III. Blood pressure and heart action in sleep and dreams. *Br Med J*, II: 1196-1200.
- MacIndoe, J.H., y Turkington, R.W. (1973). Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *J. Clin. Invest.*, 52: 1972-1978.
- Maggi, A., y Enna, S.J. (1980). Regional alterations in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment. *J. Neurochem.*, 34: 888-892.
- Magnes, J., Moruzzi, G. y Pompeiano, C. (1961). Synchronization of the EEG produced by low-

frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch. Ital. Biol.*, 99: 33-67.

- Magoun, H.W. y Rhines, R. (1946). An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 9: 165-171.
- Maitre, M., Rumigny, J.F., Cash, C. y Mandel, P. (1983). Subcellular distribution of gammahydroxybutyrate binding sites in rat brain. Principal localization in the synaptosomal fraction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 110: 262-265.
- Makipour, H., Iber, F.L. y Hartmann, E. (1972). Effects of L-tryptophan on sleep in hospitalized insomniac patients. Artículo presentado en *Annual Meeting of the Association for Psychophysiological Study of Sleep*, Lake Minnewaska, New Mexico, 1972.
- Maksay, G., y Ticku, M.K. (1985). Dissociation of [35S]t-butylbicyclophosphorothionate binding differentiates convulsant and depressant drugs that modulate GABAergic transmission. *J. Neurochem.*, 44: 480-486.
- Malherbe, P., Sigel, E., Baur, R., Persohn, E., Richards, J.G. y Mohler, H. (1990). Functional expression and sites of gene transcription of a novel alpha subunit of the GABA_A receptor in rat brain. *FEBS Lett.*, 260 (2): 261-265.
- Mamelak, M., Scharf, B.M. y Woods, M. (1986). Treatment of Narcolepsy with gamma-

hydroxybutyrate. A review of Clinical and Sleep Laboratory Findings. *Sleep*, 9(1): 285-289.

Mamelak, M., Scima, A. y Price, V. Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. In : Nicholson, A.N., Schlosberg, A., Dreyfus, J.F. eds. *Zopiclone: A Third Generation of Hypnotics*. Basel: karger, 1983: 156-164.

Mamelak, M. y Webster, P. (1981). Treatment of Narcolepsy and Sleep Apnea with Gammahydroxybutyrate: A Clinical and Polysomnographic Case Study. *Sleep*, 4 (1): 105-111.

Mandell, A.J., Chaffey, B., Brill, P., Mandell, M.P. Rodnick, J., Rubin, R.T. y Sheff, R. (1966). Dreaming sleep in men: changes in urine volume and osmolarity. *Science*, 151: 1158-1560.

Mandell, A.J. y Mandell, M.P. (1969). Peripheral hormonal and metabolic correlates of rapid eye movement sleep. *Exp. Med. Surg.*, 27: 224-236.

Mandell, M.P., Mandell, A.J. y Jacobson, A. (1964). Biochemical and neurophysiological studies of paradoxical sleep. En: *Recent Advances in Biological Psychiatry*, vol. 7, Wortis, J. (ed), Plenum Press, New York: 1964: 115-122.

Manohar, S., Noda, H. y Adey, W.R. (1972). Behavior of mesencephalic reticular neurons in sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.*, 34: 140-157.

- Marantz, R., Rechtshaffen, A., Lovell, R.A. y Whitehead, P.K. (1968). Effect of alpha-methyltyrosine on the recovery from paradoxical sleep deprivation in the rat. *Commun. Behav. Biol.*, A2: 161-164.
- Marchiafava, P.L. y Pompeiano, O. (1964). Pyramidal influences on spinal cord during desynchronized sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 102: 500-529.
- Marcus, R.J., Winters, W.D., Mori, K. y Spooner, C.E. (1967). EEG an behavioral comparison of the effects of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and short chain fatty acids in the rat. *Int. J. Neuropharmac.*, 6: 175-185.
- Marczynski, T.J., Yamaguchi, N., Ling, G. y Grodjinski, L. (1964). Sleep induced by the administration of melatonin to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia*, 20: 435-436.
- Mathews, G.C., Bolos-Sy, A., Holland, K.D., Isenberg, K.E., Covey, D.F., Ferrendelli, J.A. y Rothman, S.M. (1994). Developmental alteration in GABA_A receptor structure and physiological properties in cultured cerebellar granule neurons. *Neuron*, 13: 149-158.
- Matsui, Y. y Kamioka, T. (1978). Cataleptic and anticataleptic effects of muscimol and gabaculine injected into globus pallidus and substantia nigra, and interactions with haloperidol or benzodiazepines. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 305: 219-225.

- Matsuyama, S., Coindet, J. y Mouret, J. (1973). 6-hydroxydopamine intracisternale et sommeil chez le rat. *Brain Res.*, 57: 85-95.
- Matsuzaki, M. (1969). Differential effects of sodium butyrate and physostigmine upon the activities of para-sleep in acute brain stem preparations. *Brain Res.*, 13: 247-265.
- Maury, A. (1848). Des hallucinations hypnagogiques ou des erreurs des sens dans l'état intermédiaire entre la veille et le sommeil. *Ann. Méd. Psychol.* II: 56-67.
- McCabe, R.T., y Wamsley, J.K. (1986). Autoradiographic localization of subcomponents of the macromolecular GABA receptor complex. *Life Sci.*, 39: 1937-1945.
- McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1975). Neuronal Excitability modulation over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science*, 189: 58-60.
- McCormick, D.A. (1989). GABA as an Inhibitory Neurotransmitter in Human Cerebral Cortex. *J. Neurophysiol.*, 62(5):1018-1027.
- McGeer, P.L., Sir Eccles, J. y McGeer, E.G. (1978). *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. Plenum, New York, 1978.
- Meites, J., Lu, K.H., Wuttke, W., Welsch, C.W., Nagasawa, H. y Quadri, S.K. (1972). Recent studies

on function and control of prolactin secretion in rats. *Recent Prog. Horm. Res.*, 28: 471-526.

Meldrum, B.S. (1975). Epilepsy and Gamma-aminobutyric acid-mediated inhibition. *Int. Rev. Neurobiol.*, 17: 1-36.

Mendels, J. y Chernik, D.A. (1972). The effect of L-tryptophan on sleep in man. *Sleep Res.*, 1: 66.

Mendelson, W.B. (1987). *Human Sleep: Research and Clinical Care*. New York. Plenum Medical Book Company.

Mendelson, W.B. y Martin, J.V. (1990). Effects of muscimol and flurazepam on the sleep EEG in the rat. *Life Sci.*, 47: 99-101.

Mendelson, W.B., Gillin, J.C. y Wyatt, J.R. (1977). *Human Sleep and It's Disorders*. Plenum Press, New York and London.

Mendelson, W.B., Jacobs, L.S., Reichman, J.D., Othmer, E., Cryer, P.E., Trivedi, B. y Daughaday, W.H. (1975). Methsergide: Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion. *J. Clin. Invest.*, 56: 690-697.

Mendelson, W.B., Slater, Gold, P. y Gillin, J.C. (1981). The effect of growth hormone administration on human sleep: A dose-response study. *Biol. Psychiatry*, 15: 613-618.

- Mereu, G., Carcangiu, G., Goncas, A., Passino, N. y Biggio, G. (1990). Reduction of reticulata neuronal activity by zolpidem and alpidem two imidazopyridines with high affinity for type I benzodiazepine receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 179(3): 339-345.
- Merlotti, L., Rochrs, T., Koshorek, G., Zorick, F., Lamphere, J. y Roth, T. (1989). The Dose Effects of Zolpidem on the Sleep of Healthy normals. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 9(1): 9-14.
- Metcalf, R.D., Emde, N.R. y Stripe, T.J. (1966). An EEG-Behavioral study of sodium hydroxybutyrate in humans. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 20:506-512.
- Meulders, M. y Boisacq-Schepens, N. *Manual de Neurofisiología. 2. Comportamiento*. Edit. Toray-masson. Barcelona: 1981.
- Miller, A.L., Chaptal, C., McEwen, B.S. y Peck, E.J. (1978). Modulation of high affinity GABA uptake into hippocampal synaptosomes by glucocorticoids. *Psychoneuroendocrinology*, 3: 155-164.
- Mohler, H., y Fritschy, J-M. (1992). Expression of GABA_A Receptor subtypes. *Neuroscience Facts*, 3(18): 70-71.
- Mondragon, C.H. (1988). *Ginecología*. Trillas. México.

- Montplaisir, J., Laverdière, M. y Saint-Hilaire, J.M. (1982). Sleep and Focal Epilepsy: Contribution of Depth Recording. En: *Sleep and Epilepsy*. Serman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 301-314.
- Moore, K.L. (1988). *Embriología Clínica*. Interamericana. México.
- Morales, F. y Chase, M.H. (1978). Intracellular recording of lumbar motoneuron membrane potential during sleep and wakefulness. *Exp. Neurol.*, 62: 821-827.
- Morgan, C.T. (1979). *Psicología Fisiológica*. McGraw-Hill. México.
- Morrison, A.R. (1979). Brain-stem regulation of behavior during sleep and wakefulness. *Prog. Neurobiol. Physiol. Psychol.*, 8: 91-131.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473.
- Mouret, J. y Coindet, J. (1980). Polygraphic evidence against a critical role of the raphe nuclei in sleep in the rat. *Brain Res.*, 186: 273-287.
- Mraovitch, S., Kumada, M. y Reis, D.J. (1982). Role of the nucleus parabrachialis in cardiovascular regulation in cat. *Brain Res.*, 232: 57-75.

- Murri, L., Cerone, G., Piacentino, P. y Pirro, R. (1972). 5-Idrossitriptofane e sonno in schizofrenici cronici. *Rev. di Neurobiologia*, 17: 427-432.
- Myslobodsky, M. (1976). *Petit Mal Epilepsy. A Search for Precursors of Wave-Spike Discharges*. Academic Press, New York.
- Myslobodsky, M., Ben-Mayor, V., Yedid-Levi, B., y Mintz, M. (1976). Interhemispheric asymmetry of electrical activity of the brain in sleep and cerebral dominance. *Bull. Psychon. Soc.*, 7: 465-467.
- Myslobodsky, M.S., y Mansour, R. (1979). Hypersynchronisation and Sedation Produced by GABA-Transaminase Inhibitors and picrotoxin: Does GABA Participate in Sleep Control? *Waking and Sleeping*, 3: 245-254.
- Naftolin, F., Yen, S.S.C., Perlman, D., Tsai, C.C., Parker, D.C. y Vargo, T., (1973). Nocturnal Patterns of Serum Gonadotropins During the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37(1): 6-10.
- Nauta, W.J.H. (1958). Hippocampal projections and related neural pathways to the mid-brain in the cat. *Brain*, 81: 319-340.
- Nayeem, N., Green, T.P., Martin, I.L. y Barnard, E.A. (1994). Quaternary structure of the native

GABA_A receptor determined by electron microscopic image analysis. *J. Neurochem.*, 62: 815-818.

Nicholson, A.N., y Pascoe, P.A. (1986). Hipnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21: 205-211.

Nicholson, A.N. y Stone, B.M. (1987). Efficacy of Zopiclone in Middle Age. *Sleep*, 10(Suppl 1): 35-39.

Nicholson, A.N. y Stone, B.M. (1983). Zopiclone: Sleep and performance studies in healthy man. *Pharmacology*, 27 (Suppl 2): 92-97.

Nicholson, A.N., Stone, B.M. y Clarke, C.H. (1976). Effect of diazepam and fosazepam (a soluble derivative of diazepam) on sleep in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3: 533-541.

Nishimoto, A. y Ohmoto, T. (1967). Experimental and Clinical Studies on GABA-derivatives. *The Japanese Journal of Brain Physiology*, No. 84, Nov: 3147-3164.

Nitz, D.A., y Siegel, J.M. (1993). GABA release in the mesopontine central gray as a function of sleep state. *Sleep Res.*, 22: 447.

Nitz, D.A. y Siegel, J.M. (1996). GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle.

Amer. J. Physiol., 271: 1707-1712.

Nokin, J., Vekemans, M., L' Hermite, M. y Robyn, C. (1972). Circadian periodicity of seru, prolactin concentration in man. *Br. Med. J.*, 3: 561-572.

Oates, J.A. y Sjoerdsma, A. (1960). Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*, 10: 1076-1078.

O'Connor, L.H., y McEwen, B.S. (1986). Autoradiographic localization of GABA-regulated chloride ionophore binding sites using [3H]-butylbicycloorthobenzoate. *Eur. J. Pharmacol.*, 120: 141-142.

Olsen, R.W., Stauber, G.B., King, R.G., Yang, J. y Dilber, A. (1986). Structure and function of the barbiturate-modulated benzodiazepine/GABA receptor protein complex. En: *GABAergic Transmission and Anxiety*. Biggio, G., and Costa, E. (Eds). Raven. New York: 21-32.

Oswald, I. (1970). Sleep the great restorer. *New Sci.*, 46: 170-172.

Oswald, I. (1980). Sleep as a restorative process: Human clues. *Prog. Brain Res.*, 53: 279-288.

Oswald, I., y Adam, k. (1988). A New Look at Short-Acting Hypnotics. En: *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. Edited by Sauvanet, J.P., Langer, S.Z., Morselli, P.L. Raven Press. New York.

- Oswald, I., Ashcroft, G.W., Berger, R.J., Eccleston, D., Evans, J.I. y Thacore, V.R. (1966). Some experiments in the chemistry of normal sleep. *Br. J. Psychiatry*, 112: 391-399.
- Othmer, E., Levine, W.R., Malarkey, W.B., Corvalan, J.C., Hayden-Otto, M.P., Fishman, P.M. y Daughaday, W.H. (1974). Body build and sleep-related growth hormone secretion. *Horm. Res.*, 5: 156-166.
- Palacios, J.M., Wamsley, J.K. y Kuhar, M.J. (1981). High affinity GABA receptors-autoradiographic localization. *Brain Res.*, 222: 285-307.
- Parker, D.C., Rossman, L.G. y Vanderlaan, E.F. (1974). Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-nonREM cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 616-651.
- Parker, D.C., Sassin, J.F., Mace, J.W., Gotlin, R.W. y Rossman, L.G. (1969). Human growth hormone release during sleep: Electroencephalographic correlation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29: 871.
- Parmeggiani, P.L. (1962). Sleep behavior elicited by electrical stimulation of cortical and subcortical structures in the cat. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 20: 347-367.
- Parry, B.L., Mendelson, W.B., Duncan, W.C., Sack, D.A. y Wehr, T.A. (1989). Longitudinal sleep EEG, temperature, and activity measurements across the menstrual cycle in patients with

premenstrual depression and in age-matched controls. *Psychiatr. Res.*, 30: 285-303.

Pasantes-Morales, H. y Aréchiga, H. *Aminoácidos y péptidos en la integración de funciones nerviosas.*

UNAM, México: 1983. pp: 57-70.

Patel, Y.C., Alford, F.P. y Burger, H.G. (1972). The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.*,

43: 71-77.

Patkai, P., Johansson, G. y Post, B. (1974). Mood, alertness and sympathetic-adrenal medullary

activity during the menstrual cycle. *Psychol. Med.*, 36: 503.

Pavel, S., Goldstein, R., Petresca, M. y Popa, M. (1981). REM sleep introduction in prepubertal boys

by vasotocin: Evidence for the involvement of serotonin containing neurons. *Peptides*, 2:245-250.

Pavlov, I.P. *Conditioned Reflexes.* Oxford University Press. London and New York: 1927.

Pawel, M.A., Sassin, J.F. y Weitzman, E.D. (1972). The temporal relation between HGH release and

sleep stage changes at nocturnal sleep onset in man. *Life Sci.*, 11: 587-593.

Peder, M., Porkka-Heiskanen, T., Laakso, M.L. y Johansson, G. (1989). Rapid Eye Movement Sleep

Deprivation Depresses Plasma FSH and LH in Castrated Rats. *Physiol. Behav.*, 45: 1167-1170.

- Pelham, R.W., Vaughn, G.M., Sandock, K.L. y Vaughn, G.M. (1973). Twenty-four-hour cycle of a melanin-like substance in the plasma of human males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 341-344.
- Pérez, M. y Martínez, J.R. (1987). Psicología del "efecto placebo" y fundamentos para su uso clínico intencionado. *Estudios de Psicología*, 31: 83-115.
- Perry, T.L., Hansen, S. y Kloster, M. (1973). Huntington's chorea, deficiency of gamma-aminobutyric acid in brain. *New Eng. J. Med.*, 288. 337-342.
- Petre-Quadrens, O. y DeGreef, A. (1971). Effects of 5HTP on sleep in Mongol children. *J. Neurol. Sci.*, 13: 115-119.
- Petre-Quadrens, O., y De Lee, C. (1974). Sleep-Cycle Alterations During Pregnancy, Postpartum and the Menstrual Cycle. En: *Biorhythms and Human Reproduction*. Michel Ferin., Franz Halberg., Ralph M Richard., Raymond L y Vande Wiele (eds). 1974. John Wiley and Sons. New York.
- Pivik, R.T., McCarley, R.W. y Hobson, J.A. (1977). Eye movement-associated discharge in brain stem neurons during desynchronized sleep. *Brain Res.*, 121: 59-76.
- Polaino-Lorente, A. (1989). *La Depresión*. Barcelona. Martínez Roca.
- Poland, R.E., Rubin, R.T., Clank, R.B. y Govin, P.R. (1972). Circadian patterns of urine 17-OHC

and VMA excretion during sleep deprivation. *Dis. Nerv. Syst.*, 33: 456-458.

Polc, P., Bonetti, E.P., Schffner, R. y Haefely, W. (1982). A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, Beta-carbolines and phenobarbitone. *Arch. Pharmacol.*, 321: 260-264.

Pompeiano, O. (1980). Cholinergic activation of reticular and vestibular mechanisms controlling posture and eye movements. En *Reticular Formation Revisited*, ed por J.A. Hobson y M.A.B. Brazier. Raven Press, New York. pp. 473-512.

Poulter, M.O., Barker, J.L., O'Carroll, A.M., Lolait, S.J. y Mahan, L.C. (1992). Differential and transient expression of GABA_A receptor α -subunit mRNAs in the developing rat CNS. *J. Neurosci.*, 12: 2888-2900.

Prawditz-Neminski, W.W. (1925). Zur kenntnis der elektrischen und der Innervationsvorgänge in den functionellen Elementen und Geweden des tienschen Organismus. Elektrocerchrogramm der Säugertiere. *Arch. ges. Physiol.*, 209: 362.

Pritchett, D.B. y Seeburg, P.H. (1990). μ -Aminobutyric acidA receptor α 5-subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J. Neurochem.*, 54: 1802-1804.

- Prinz, P.N., Peskind, E., Raskind, M., Eisdorfer, C., Zemcuznikov, N. y Gerber, C. (1982a). Changes in the sleep and waking EEG in nondemented and demented elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 30: 86-93.
- Prinz, P., Vitaliano, P., Vitiello, M., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E. y Gerber, C. (1982b). Sleep, EEG and mental functions changes in mild, moderate and severe senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging*, 3: 361-370.
- Prinz, P., Vitiello, M., Bokan, J., Kukull, W., Russo, J. y Vitaliano, P. (1987). Sleep in Alzheimer's Dementia. En: *Interdisciplinary topics in gerontology*: Vol. 22. Sleep, aging and related disorders. von Hahn, H., Emser, W., Kurtz, D., Webb, W. (Eds). Switzerland. Karger: 128-143.
- Puia, G., Costa, E. y Vicini, S. (1994). Functional diversity of GABA-activated Cl⁻ currents in Purkinje versus granule neurons in rat cerebellar slices. *Neuron*, 12: 117-126.
- Pycock, C.J., Horton, R.W. y Marsden, C.D. (1976). The behavioral effects of manipulating GABA function in the globus pallidus. *Brain Res.*, 116: 353-359.
- Quadens, O.P., Hoffman, G. y Buytaert, G. Effects of zopiclone as compared to Flurazepam on Sleep in women over 40 years of age. En: *Zopiclone: A Third Generation of Hypnotics*. Nicholson, A.N., Schlosberg, A., Dreyfus, J.F. eds. Basel: Karger, 1983: 146-155.

- Raffaele, R., Reggio, A., Tropea, R., Pennisi, G., Falsapena, A. y Nicoletti, F. (1983). Variations in the 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in the cerebro spinal fluid during the sleep-wake cycle in man. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 1: 35-37.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (Eds.). Berger, R.J., Dement, W.C., Jacobsonm I.C., Jouvet, M., Monroe, L.J., Oswald, I., Roffwarg, H.P., Roth, B. y Walter, R.D. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1968.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M.A. Bergmann, B.M. y Winter, J.B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221: 182-184.
- Rechtschaffen, A., Lovell, R.A., Freedman, D.X., Whitehead, W.E. y Aldrich, M. (1973). The effect of parachlorophenylalanine on sleep in the rat. Some implications for the serotonin sleep hypothesis. En *Serotonin and Behavior*, ed por J. Barchas y E. Usdin. Academic Press, Orlando. pp. 401-418.
- Redmond, D.E. y Huang, Y.H. (1979). New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life science*, 25: 2149-2162.
- Reich, L., Weiss, B.L., Coble, P., McPartland, R. y Kupfer, D.J. (1975). Sleep disturbance in schizophrenia: A revisit. *Arch. Gen. Psychiatry*, 32: 51-55.

- Reichlin, S. (1974). Neuroendocrinology. En *Textbook of Endocrinology*. 5th edition. Williams, R.H. (ed). Saunders, Philadelphia: 774-831.
- Reinhard, V., Kindel, K., Burmeister, P.L., Boehme, W. y Cramer, H. (1974). Melatonin: Influence on afternoon sleep pattern and plasma levels of IGH and cyclic AMP in healthy volunteers. *Proc 2nd Europ Cong Sleep Res.* Rome.
- Reisine, T.D., Fields, J.Z., Yamamura, H.I., Bird, E., Spokes, E., Schreiner, P. y Enna, S.J. (1977). Neurotransmitter receptor alterations in Parkinson's disease. *Life Sci.*, 21: 335-344.
- Reisine, T.D., Yamamura, H.I., Bird, E.D., Spokes, E. y Enna, S.J. (1978). Pre and postsynaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 154: 477-481.
- Reubi, J.C., Iversen, L.L. y Jessell, T.M. (1978). Regulation of GABA release by dopamine in the rat substantia nigra. *Adv. Biochem. Pharmacol.*, 19: 401-404.
- Reynolds, C.F., y Kupfer, D.J. (1987). Sleep research in affective illness: State-of-the art circa 1987. *Sleep*, 10: 119-215.
- Reynolds, D.F. III., Coble, P.A., Kupfer, D.J. y Shaw, D.H. (1982). Depressive patients and the sleep laboratory. En: *Sleeping and Waking Disorders. Indications and Technique*. Guilleminault, C. (Ed). Addison-Wesley. Menlo Park, C.A: 245.

- Rheinberger, M.B. y Jasper, H.H. (1937). Electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cat. *American Journal of Physiology*, 119: 186-196.
- Richards, J.G., y Mohler, H. (1984). Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology*, 23: 233-242.
- Robert, N. y Steriade, M. (1981). Input-output organization of midbrain reticular core. *J. Neurophysiol.*, 46: 17-31.
- Roberts, E. (1972). An hypothesis suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosci. Res. Progr. Bull.*, 10: 468-480.
- Roberts, E., y Frankel, S. (1950). Gamma-aminobutyric acid in the brain and its formation from glutamic acid. *J. Biol. Chem.*, 187: 55.
- Roberts, E., Kuriyama, K., y Haber, B. (1970). Biochemistry of synaptic inhibition at the cellular level: the GABA system. En: *Advances in biochemical psychopharmacology*. Costa, E. y Giacobini, E. (Eds). Raven Press, New York, 1970, 2: 131-161.
- Roers, T., Koshorek, G., Lamphere, J., Paxton, C., Zorick, F. y Roth, T. (1985). Dose effects of zopiclone on sleep. *Sleep Res.*, 14: 53.
- Roffwarg, H.P., Muzio, J.M. y Dement, W.C. (1966). Ontogenic development of the human sleep-

dream cycle. *Science*, 152: 604-619.

- Rogina, V., Durrigl, V. y Magjarevic, N. (1968). Neke elektrografske karakteristike spavanja kod shizofrenog bolesnika. *Neuropsihijatrija*, 16(3): 45-51.
- Rosen, I., Blennow, G., Risberg, A.M. y Ingvar, D.H. (1982). Quantitative Evaluation of Nocturnal Sleep in Epileptic Children. En: *Sleep and Epilepsy*. Sterman, M.B., Shouse, M.N., Passouant, P. Academic Press Inc. New York-London: 397-410.
- Ross, G.T., Cargille, C.M., Lipsett, M.B., Rayford, P.L., Marshall, J.R., Strott, C.A. y Redbard, D. (1970). Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. *Recent Progress in Hormone Research*, 26: 1-62.
- Roussel, B., Bugeut, A., Bobillier, P., y Jouvet, M. (1967). Locus coeruleus sommeil paradoxal et noradrenaline cerebrale. *C. R. Soc. Biol.*, 161: 2537-2541.
- Rubin, R.T., Govin, P.R., Lubin, A., Poland, R.E. y Pirke, K.M. (1975). Nocturnal Increase of Plasma Testosterone in Men: Relation to Gonadotropins and Prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40(6): 1027-1033.
- Rubin, R.T., Kales, A., Adler, R., Fagan, T. y Odell, W. (1971). Gonadotropin Secretion during Sleep in Normal Adult Men. *Science*, 175: 196-198.

- Rubin, R.T., Kales, A. y Clark, B.R. (1969). Decreased 17-hydroxycorticosteroid and VMA excretion during sleep following glutethimide administration in man. *Life Sci.*, 8: 959-964.
- Rubin, R.T. y Poland, R.E. (1976). Synchronies between sleep and endocrine rhythms in man and their statistical evaluation. *Psychoneuroendocrinology*, 1: 281-290.
- Rubin, R.T., Poland, R.E., Govin, P.R. y Tower, B.B. (1978). Secretion of hormones influencing water and electrolyte balance (antidiuretic hormone, aldosterone, prolactin) during sleep in normal adult men. *Psychosom. Med.*, 40: 44-59.
- Rubin, R.T., Poland, R.E., Rubin, L.E. y Govin, P.R. (1974). The neuroendocrinology of human sleep. *Life Sci.*, 14: 1052.
- Rush, A.J., Giles, D.E., Roffwarg, H.P. y Parker, C.R. (1982). Sleep EEG and dexamethasone suppression findings in outpatients with unipolar major depressive disorders. *Biol. Psychiatry*, 17: 327-341.
- Sagales, T., Erill, S.T. y Domino, E.F. (1969). Differential effects of scopolamine and chlorpromazine on REM and NREM sleep in normal male subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10: 522-529.
- Sakai, K. (1980). Some anatomical and physiological properties of ponto-mesencephalic tegmental neurons with special reference to the PGO waves and postural atonia during paradoxical sleep

in the cat. En: *The reticular formation revisited*. eds Hobson, J.A. & Brazier, M.A.B., pp 427-447. New York: Raven Press.

- Sakai, K., Sastre, J.P., Salvert, D., Touret, M., Tohyama, M. y Jouvet, M. (1979). Tegmento-reticular projections with special reference to muscular atonia during paradoxical sleep: An HRP study. *Brain Res.*, 176: 233-254.
- Sassin, J.F. (1977). Sleep-related hormones. En *Neurobiology of Sleep and Memory*. Drucker-Colin, R.R., McGaugh, L.J. (eds). Academic Press Inc. London: 361-372.
- Sassin, J.F., Franz, A.G., Kapen, S. y Weitzman, E.D. (1973). The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 436-440.
- Sassin, J.F., Frantz, A.G., Weitzman, E.D. y Kapen, S. (1972). Human prolactin: 24-hour pattern with increased released during sleep. *Science*, 177: 1205-1207.
- Sassin, J.F., Parker, D.C., Mace, J.W., Gotlin, R.W., Johnson, L.C. y Rossman, L.G. (1969). Human growth hormone release: Relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science*, 165: 513-515.
- Sastre, J.P., Sakai, K. y Jouvet, M. (1978). Bilateral lesions of the dorsolateral pontine tegmentum. II. Effect upon muscle atonia. *Sleep Res.*, 7:44.

- Scharf, B.M., Brown, D., Woods, M., Brown, L. y Hirschwitz, J. (1985). The effects and Effectiveness of gamma-hydroxybutyrate in Patients with narcolepsy. *J. Clin. Psychiatry*, 46:6. June. pp 222-225.
- Scharf, B.M. y Fletcher, A.K. (1989). GHB- New Hope for Narcoleptics?. *Biol. Psychiatry*, 26: 329-330.
- Scheel-Kruger, J., Arnt, J., Braestrup, C., Christensen, A.V., Cools, A.R. y Magelund, G. (1978). GABA-dopaminergic interaction in substantia nigra and nucleus accumbens relevance to behavioral stimulation and stereotyped behavior. *Advances Biochem. Psychopharmacol.* , 19: 343-345.
- Schmidt, D., y Loscher, W. (1981). GABA concentrations in cerebrospinal fluid and plasma of patients with epileptic seizures. En: *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy*. Morselli, P.L., Lloyd, K.G., Loscher, W., Meldrum, B., Reynolds, E.H. (Eds). Raven. New York: 315-324.
- Schneider, E., Ziegler, B. y Maxion, H. (1977). Gamma-aminobutyric acid (GABA) and sleep. The influence of di-n-propylacetic acid on sleep in man. *Eur. Neurol.*, 15(3): 146-152.
- Schneider-Helmert, D. (1981). Interval therapy with L-tryptophan in severe chronic insomniacs. *Int. Pharmacopsychiatry*, 16: 162-173.

- Schofield, P.R. (1989). The GABA_A receptor: molecular biology reveals a complex picture. *Trends Pharmacol. Sci.*, 10 (12): 476-478.
- Schofield, P.R., Darlison, M.G., Fujita, N., Burt, D.R., Stephenson, F.A., Rodriguez, H., Rhee, L.M., Ramachandran, J., Reale, V., Glencore, T.A., Seeburg, P.H. y Barnard, E.A. (1987). Sequence and expression of GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature (Lond)*, 328: 221-227.
- Schonrock, B., y Bormann, J. (1993). Functional heterogeneity of hippocampal GABA_A receptors. *Eur. J. Neurosci.*, 5: 1042-1049.
- Scrima, L., Hartman, G.P., Johnson, H.F., Thomas, E.E., Hiller, C. (1990). The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of Narcolepsy Patients: A Double-Blind Study. *Sleep*, 13(6): 479-490.
- Seidel, W.F., Cohen, S.A., Wilson, L. y Dement, W.C. (1985). Effects of alprazolam an diazepam on the daytime sleepiness of non-anxious subjects. *Psychopharmacology*, 87: 194-197.
- Seiler, N., y Grauffel, C. (1992). Antagonism of Phencyclidine-Induced Hyperactivity in Mice by Elevated Brain GABA Concentrations. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 41: 603-606.
- Shaar, C.J., y Clemens, J.A. (1974). The role of catecholamines in the release of anterior pituitary

prolactin in vitro. *Endocrinology*, 95: 1202-1212.

Shapiro, C.M., Bortz, R., Mitchell, D., Bartel, P y Jooste, P. (1981). Slow-wave sleep: A recovery period after exercise. *Science*, 214: 1253-1254.

Shaywitz, B.A., Finkelstein, J., Hellman, L. y Weitzman, E.D. (1971). Growth hormone in newborn infants during sleep-wake periods. *Pediatrics*, 48: 103-109.

Shirakawa, S., Ishizuka, Y. y Azumi, K. (1989). Effects of total sleep deprivation and nap on spindle function. *Rinshonoha*, 31: 463-468.

Sieck, G.C. y Harper, R.M. (1989a). Pneumotaxic area neuronal discharge during sleep-waking states in the cat. *Expl. Neurol.*, 67: 79-102.

Sieck, G.C. y Harper, R.M. (1980b). Discharge of neurons in the parabrachial pons related to the cardiac cycle: Changes during different sleep-waking states. *Brain Res.*, 199: 385-399.

Siegel, J.M., McGinty, D.J. y Breedlove, S.M. (1977). Sleep and waking activity of pontine gigantocellular field neurons. *Exp. Neurol.*, 56: 553-573.

- Siegel, J.M. y Tomaszewski, K.S. (1983). Behavioral organization of reticular formation: Studies in the unrestrained cat. I. Cells related to axial, limb, eye, and other movements. *J. Neurophysiol.*, 50: 717-723.
- Siegel, J.M., Tomaszewski, K.S. y Wheeler, R.L. (1983). Behavioral organization of reticular formation in the unrestrained cat. II. Cells related to facial movements. *J. Neurophysiol.*, 50: 717-723.
- Sitaram, N., Mendelson, W.B., Wyatt, R.J. y Gillin, J.C. (1977). Time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during human sleep. *Brain Res.*, 122: 562-567.
- Sitaram, N., Nurnberger, J.I., Gershon, E.S. y Gillin, J.C. (1982). Cholinergic regulation of mood and REM sleep: A potential model and marker for vulnerability to depression. *Am. J. Psychiatry*, 139: 571-576.
- Sitaram, N., Wyatt, R.J., Dawson, S. y Gillin, J.C. (1976). REM sleep induction by physostigmine infusion during sleep in normal volunteers. *Science*, 191: 1281-1283.
- Skinner, J.E. y Lindsley, D.V. (1967). Electrophysiological and behavioral effects of blockade of the nonspecific thalamocortical system. *Brain Res.*, 6: 95-118.

- Snyder, F. (1968). Presumptive evidence of REM-deprivation in depressive illness. *Psychophysiol.* 4: 382.
- Snyder, F. (1969a). Sleep disturbances in relation to acute psychosis. En: *Sleep: Physiology and Pathology*. Kales, A. (Ed). Lippincott Co, Filadelfia: 183-191.
- Snyder, F. (1969b). Dynamic aspects of sleep disturbances in relation to mental illness. *Biol. Psychiat.*, 1: 119-130.
- Solis, H., Jurado, J.L., Martínez-Campos, A., Maisterrena, J., Fernández-Guardiola, A. y Valverde, C. (1978). Thyroliberin (TRH), D-Amphetamine and Triiodothyronine (T3) effects onn human sleep. *Waking and Sleeping*, 2: 43-45.
- Spies, H., Whitmoyer, D.I., Sawyer, C.H. (1970). Patterns of spontaneous and induced paradoxical sleep in intact and hipophysectomized rabbits. *Brain Res.* 18: 155-164.
- Stein, D., Jouvet, M. y Pujol, J.F. (1974). Effects of alpha-methyl-p-tyrosine upon cerebral amine metabolism and sleep states in the cat. *Brain Res.*, 72: 360-365.
- Stephens, D.N., Kehr, W. y Duka, T. (1986). Anxiolytic and anxiogenic β -carbolines: tools for the study of anxiety mechanisms. En: *GABA-ergic Transmission and Anxiety*. G. Biggio y E. Costa

- (eds). *Advances in Biochemical psychopharmacology*. Vol 41. Raven. New York, 1986. pp. 167-185.
- Steriade, M. y Hobson, J.A. (1976). Neuronal activity during the sleep-waking cycle. En: *Progress in Neurobiology*, eds Kerkut, G.A., Phillis, J.W. vol. 6: 155-376. Oxford: Pergamon Press.
- Steriade, M., Oakson, G. y Ropert, N. (1982). Firing rates and patterns of midbrain reticular neurons during steady and transitional states of the sleep-waking cycle. *Exp. Brain Res.*, 46: 37-51.
- Sterman, M.B. (1981). Power spectral analysis of EEG characteristics during sleep in epileptics. *Epilepsia*, 22: 95-106.
- Sterman, M.B., Macdonald, I. R. y Stone, R.K. (1974). Biofeedback training of the sensorimotor electroencephalogram rhythm in man: Effects on epilepsy. *Epilepsia*, 15: 395-416.
- Stern, M., Fram, D., Wyatt, R., Grinspoon, L. y Tursky, B. (1969). All-night sleep studies of acute schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 20: 470-477.
- Stern, W.C., Forbes, W.B., Jalowiec, J.E. y Morgane, P.J. (1975). Growth hormone administration and sleep in the rat. Presented at the *Second International Sleep Research Congress*. Edinburgh. June 30-July 4.

- Stern, W.C. y Morgane, P.J. (1973). Effects of alpha-methyltyrosine on REM sleep and brain amine levels in the cat. *Biol. Psychiat.*, 6: 301-306.
- Stern, W.C. y Morgane, P.F. (1977). Sleep and memory: Effects of growth hormone on sleep, brain neurochemistry and behavior. En: *Neurobiology of Sleep and Memory*. Drucker-Colin, R.R., McGaugh, L.J. (eds). Academic Press Inc. London: 373-400.
- St. John, W.M., Glasser, R.L. y King, R.A. (1971). Apneustic breathing in cats with chronic pneumotaxic center lesions. *Respir. Physiol.*, 12: 239-250.
- Stoyva, J. y Metcalf, D. (1968). Sleep patterns following chronic exposure to cholinesterase-inhibiting organophosphate compounds. *Psychophysiology*, 5:206.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Lisansky, E.J. y Peake, G.T. (1991). Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J. Appl. Physiol.*, 71(6): 2178-2182.
- Supavilai, P., Cortes, R., Palacios, J.M. y Karobath, M. (1986). Evidence for the existence of a GABA_A/Chloride ion channel complex in mammalian brain wich does not contain benzodiazepine receptor sites. En: *Modulation of Central and Peripheral Transmitter Function*. Biggio, G., Spano, P.F., Toffano, G., Gessa, G.L. (Eds), Springer. New York: 453-457.

- Tafti, M., Besset, A. y Billiard, M. (1992). Effects of Zopiclone on Subjective evaluation of Sleep and daytime alertness and on Psychomotor and physical performance test in athletes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 16: 55-63.
- Taira, T., Porkka-Heiskanen, T. y Korpi, E.R. (1992). Neonatal administration of GABA-T inhibitor alters central GABA_A receptor mechanisms and alcohol drinking in adult rats. *Psychopharmacology*, 109: 191-197.
- Takahashi, Y., Kipnis, D.M. y Daughaday, W.H. (1968). Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.*, 47: 2079-2090.
- Tallman, J.F., Paul, S.M., Skolnick, P. y Gallager, D.W. (1980). Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207: 274-281.
- Talwalker, P.K., Ratner, A. y Meites, J. (1963). In vitro inhibition of pituitary prolactin synthesis and release of hypothalamic extract. *Am. J. Physiol*, 205: 213-218.
- Tapia, R. (1983). El ácido gamma-amino-butírico. En: *Aminoácidos y péptidos en la integración de la funciones nerviosas*. H. Pasantes-Morales y H. Arechiga. (Eds). México, D.F. UNAM. (1983). pp. 57-70.
- Thompson, F.R. (1979). *Psicología Fisiológica*. Blume Ediciones. Madrid.

- Ticku, M.K. (1983). Benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex. *Neuropharmacology*, 22: 1459-1470.
- Torda, C. (1968). Contribution to serotonin theory of dreaming (LSD infusion). *N.Y. State J. Med.*, 68: 1135-1138.
- Toyoda, J., Saraki, K. y Kurihara, M. (1966). A polygraphic study on the effect of atropine on human nocturnal sleep. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 20: 275-289.
- Trachsel, L., Dijk, D.J., Brunner, P.D., Klene, C. y Borbély, A.A. (1990). Effect of Zopiclone and Midazolam on Sleep and EEG Spectra in a Phase-Advanced Sleep Schedule. *Neuropsychopharmacology*, 3(1): 11-18.
- Trifiletti, R.R. y Snyder, S.H. (1984). Anxiolytic cyclopyrrolones: zopiclone and suriclone bind to a novel site linked allosterically to benzodiazepine receptors. *Mol. Pharmacology*, 26: 458-469.
- Treloar, A.E., Boynton, R.E., Behn, B.G., y Brown, B.W. (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.*, 12(1): 77-126.
- Turski, L., Cavalheiro, E.A., Sieklucka-Dziuba, M., Ikonomidou-Turski, C., Czuczwar, S.J. y Turski, W. (1986). Seizures Produced by Pilocarpine: Neuropathological Sequelae and Activity of Glutamate Decarboxylase in the Rat Forebrain. *Brain Res.*, 398: 37-48.

- Tye, N.C., Everett, B.J. e Iversen, S.D. (1977). 5-Hidroxy-tryptamine and punishment. *Nature*, 268: 741-743.
- Van Gelder, N.M. (1969). The action in vitro of a structural analogue of GABA: Hydrazinopropionic acid. *J. Neurochem.*, 16: 1355-1360.
- Van Gelder, N.M., Sherwin, A.L. y Rasmussen, T. (1972). Amino acid content of epileptogenic human brain; focal versus surrounding regions. *Brain Res.*, 40: 385-393.
- Vanhaelst, L., Goldstein, J., Van Cauter, E., L'Hermite, M. y Robyn, C. (1973). Etude simultanee des varitations circadiennes des taux sanguins de la thyreotroping (TSH) et de la prolactine hipophysaires chez l'homme. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 276: 1875-1877.
- Vanhaelst, L., Van Cauter, E., Degaute, J.P. y Golstein, J. (1972). Circadian variations of serum thyrotropin levels in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 479-482.
- Vaughan, T., Wyatt, R.J. y Green, R. (1972). Changes in REM sleep of chronically anxious depressed patients given alpha-methyl-paratyrosine (AMPT). *Psychophysiology*, 9: 96.
- Vertes, R.P. (1977). Selective firing of rat pontine gigantocellular neurons during movement and REM sleep. *Brain Res.*, 128: 146-152.

- Vertes, R.P. (1979). Brain stem gigantocellular neurons: Patterns of activity during behavior and sleep in the freely moving rat. *J. Neurophysiol.*, 42: 214-228.
- Vertes, R.P. (1990). Brainstem Mechanisms of Slow-Wave Sleep and REM Sleep. En: *Brainstem Mechanisms of Behavior*. W.R. Klemm y R.P. Vertes (Eds). John Wiley & Sons, Inc.
- Vigneri, R., y D'Agata, R. (1971). Growth hormone release during the first year of life in relation to sleep-wake periods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 561-563.
- Villablanca, J. (1966). Behavioral and polygraphic study of "sleep" and "wakefulness" in chronic decerebrate cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 21: 562-577.
- Villablanca, J. y Schlag, J. (1968). Cortical control of thalamic spindle wave. *Exp. Neurol.*, 20: 432-442.
- Vincent, J.D., Favarel-Garriques, B., Bourgeois, M. y Dufy, B. (1968). Night sleep of the schizophrenic at the start evolution (translated). *Ann Med. Psychol.* Paris, 2: 227-235.
- Vitiello, M.V., Bokan, J.A., Kukull, W.A., Muniz, R.L., Smallwood, R.G. y Prinz, P.N. (1984). REM sleep measures of Alzheimer's type dementia patients and optimally healthy age individuals. *Biol. Psychiat.*, 19: 721-734.

- Vitiello, M.V., Prinz, P.N., Williams, D.E., Frommlet, M.S. y Ries, R.K. (1990). Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J. Gerontol.*, 45: M131-M138.
- Vogel, G., Thurmond, A., MacIntosh, M. y Clifton, T. (1988). The effects of Zolpidem on Transient Insomnia. *Sleep Res.*, 17:67.
- Von Economo, C. (1929). Schlaftheorie. *Ergeb. Physiol.*, 28: 312-339.
- Walsh, J.K., Schweitzer, P.K., Sugeran, J.L. y Muehlbach, M.J. (1990). Transient insomnia associated with a 3-hour phase advance of sleep time and treatment with zolpidem. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10: 184-189.
- Waszczak, B.L. y Walters, J.R. (1986). Endogenous Dopamine Can Modulate Inhibition of Substantia Nigra Pars Reticulata Neurons Elicited by GABA iontophoresis or Striatal Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 6(1): 120-126.
- Weeke, J. (1973). Circadian variation of the serum thyrotropin level in normal subjects. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 31: 337-342.
- Weissman, M.M., y Klerman, G.L. (1977). Sex differences and the epidemiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 34: 98-111.

- Weitzman, E.D., deGraaf, A.S., Sassin, J.F., Hansen, T., Gotlibsen, O.B., Perlow, M. y Hellman, L. (1975). Seasonal patterns of sleep stages and secretion of cortisol and growth hormone during hour periods in northern Norway. *Acta Endocrinol.*, 78: 65-76.
- Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F. y Hellman, L. (1971). Twenty-four-hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol.*, 33: 14-22.
- Weitzman, E.D., Goldmacher, D., Kripke, D., MacGregor, P., Kream, J. y Hellman, L. (1968). Effect on sleep stage pattern and certain neuroendocrine rhythms. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 93: 153-157.
- Weitzman, E.D., Kripke, D.F., Goldmacher, D., McGregor, P. y Nogeire, C. (1970). Acute reversal of the sleep-waking cycle in man. *Arch. Neurol.*, 22: 483-489.
- Weitzman, E.D., McGregor, P., Moore, C. y Jacobs, J. (1969). The effects of alpha-methyl-paratyrosine on sleep patterns of the monkey. *Life Sci.*, 8: 751-757.
- Weitzman, E.D., Nogeire, C., Perlow, M., Fukushima, D., Sassin, J., McGregor, P., Gallagher, T.F. y Hellman, L. (1974). Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 1018-1030.

- Weitzman, E.D., Perlow, M., Sassin, F.J., Fukushima, D., Burack, B. y Hellman, L. (1972). Persistence of the twenty-four hour pattern of episodic cortisol secretion and growth hormone release in blind subjects. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 97: 197-199.
- Weitzman, E.D., Schaumberg, H. y Fishbein, W. (1966). Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during sleep in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26: 121-127.
- Wetterberg, L., Arendt, J., Paunier, L., Sizonenko, P.C., van Donselaar, W. y Heyden, T. (1976). Human serum melatonin changes during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 185-188.
- Wever, R.A. (1984). Properties of human sleep-wake cycles: Parameters of internally synchronized free-running rhythms. *Sleep*, 7: 27-51.
- Wheatley, D. (1989). Zolpidem: A New Imidazopyridine Hypnotic. *Psychopharmacology Bulletin*, 25(1) 124-127.
- Williams, H.L., Lester, B.K. y Coulter, J.D. (1959). Monoamines and the EEG stages of sleep. *Acta Nerv. Super.*, 11: 188-192.
- Wirtz-Justice, A., Wever, R.A. y Aschoff, J. (1984). Seasonality in free-running rhythms in man. *Naturwissenschaften*, 71: 316-319.

- Wisden, W., Laurie, D.J., Monyer, H. y Seeburg, P.H. (1992). The distribution of 13 GABA_A receptor subunit mRNAs in the rat brain. I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. *J. Neurosci.*, 12: 1040-1062.
- Wood, J.D., y Peesker, S.J. (1973). The role of GABA metabolism in the convulsant and anticonvulsant actions of amino-oxyacetic acid. *J. Neurochem.*, 20: 379-387.
- Worms, P., y Lloyd, K.G. (1981). Functional alterations of GABA synapses in relation to seizures. En: *Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy*. Morselli, P.L., Lloyd, K.G., Löscher, W., Meldrum, B., Reynolds, E.H. (Eds). Raven. New York: 37-46.
- Wyatt, R.J. (1972). The serotonin-catecholamine dream bicycle. A clinical study. *Biol. Psych.*, 5: 33-63.
- Wyatt y cols (1970). The effects of L-tryptophan (a natural sedative) on human sleep. *Lancet*, 2: 842-846.
- Wyatt, R.J., Chase, T.N., Kupfer, D.J., Scott, J., Snyder, F., Sjoerdsma, A. y Engelman, K. (1971a). Brain catecholamines and human sleep. *Nature*, 233: 63-65.
- Wyatt, R.J., Fram, D.H., Buchbinder, R. y Snyder, F. (1971b). Treatment of intractable narcolepsy with a monoamine oxidase inhibitor. *N. Engl. J. Med.*, 285: 987-991.

- Wyatt, R.J., Zarcone, V., Engelman, K., Dement, W.C., Snyder, F. y Sjoerdsma, A. (1971c). Effects of 5-hydroxytryptophan on sleep of normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 30: 505-509.
- Wyatt, R.J., Neff, N.H., Vaughan, T., Franz, J. y Ommaya, A. (1974). Ventricular fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations during human sleep. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 11: 193-197.
- Yalow, R.S. (1978). Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science*, 200: 1236-1245.
- Yamadori, A. (1971). Role of the spindles in the onset of sleep. *Kobe. J. Med. Sci.*, 17: 97-111.
- Yen, S.S.C., Tsai, C.C., Naftolin, F., Vandenberg, G. y Ajabor, L. (1972). Pulsatile Patterns of Gonadotropin Release in Subjects with and without ovarian Function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34(4): 671-675.
- Ymer, S., Draguhn, A., Kohler, M., Schofield, P.R. y Seeburg, P.H. (1989). Sequence and expression of a novel GABA_A receptor alpha subunit. *FEBS Lett*, 258 (1): 119-122.

- Yonkers, A.K., Kando, C.J., Cole, O.J., y Blumenthal, S. (1992). Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychotropic Medication. *Am. J. Psychiatry.*, 5: 587-595.
- Zanchetti, A. (1967). Brain stem mechanism of sleep. *Anesthesiology*, 28: 81-98.
- Zarcone, V.P. y Hoddes, E. (1975). Effects of 5-hydroxytryptophan on fragmentation of REM sleep in alcoholics. *Am. J. Psychiatry*, 132: 74-76.
- Zarcone, V.P., Hoddes, E. y Smythe, H. (1973a). Oral 5-hydroxytryptophan effects on sleep. En: *Serotonin an Behavior*, Barchas, J., Usdin, E. (eds), Academic Press, New York: 499-509.
- Zarcone, V.P., Kales, A., Scharf, M., Tan, T.L., Simmons, J.Q. y Dement, W.C. (1973b). Repeated oral ingestion of 5-hydroxytryptophan: The effect on behavior and sleep process in two schizophrenic children. *Arch. Gen. Psychiatry*, 28: 843-846.
- Zimmer, D.E. (1985). *Dormir y Soñar*. Barcelona. Biblioteca Científica Salvat.
- Zolpidem, *Monografía del Producto*. Jarpyo Editores, S.A. Pp: 1-67.
- Zung, W., Wilson, W.P. y Dodson, W. (1964). Effect of depressive disorders on sleep EEG responses. *Arch. Gen. Psychiat.*, 10: 439-445.