

19  
Zej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“ EFECTOS SOBRE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA  
DE UN DERIVADO 1-5 BENZODIAZEPINICO ”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

**B I O L O G O**

P R E S E N T A :

**CARLOS ANTONIO BLANCO CENTURION**



MEXICO, D. F.

FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION PROFESIONALES

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

CIUDAD UNIVERSITARIA



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS  
División de Estudios  
Profesionales  
Exp. Núm. 55

M. EN C. VIRGINIA ABRIN BATULE  
Jefe de la División de Estudios Profesionales  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
P r e s e n t e .

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo  
revisado el trabajo de tesis que realiz<sup>ó</sup> el pasante \_\_\_\_\_  
CARLOS ANTONIO BLANCO CENTURION  
con número de cuenta 8346917-6 con el título: \_\_\_\_\_  
" Efectos sobre los estados de vigilancia de un derivado  
1-5 Benzodiazepínico "

Consideramos que reúne \_\_\_\_\_ los méritos necesarios para que pueda conti-  
nuar el trámite de su Examen Profesional para obtener el título de -  
BIOLOGO

GRADO NOMBRE Y APELLIDOS COMPLETOS

FIRMA

DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

Director de Tesis

DRA. MARIA LUISA FANJUL PEÑA

DR. LEON CINTRA Mc GLONE

DRA. LUCIA YOLANDA ESTRADA PALMA

Suplente

DR. SALVADOR HUITRON RESENDIZ

Suplente

Ciudad Universitaria, D.F., a 16 de Mayo

de 1994

Dedico esta tesis a...

A mi pequeñita hija Giselle que desde su recién llegada ha traído y seguirá trayendo la dicha.

A mi Madre que con su ejemplo de lucha y su amor incondicional es el cimiento más importante que tengo.

A mi compañera Amelia a la cual amo y quien me ama, como un testimonio de cariño.

A mi Abuelo Felipe cuya presencia nunca podré olvidar.

A mi Universidad y al Pueblo Trabajador que por casi nada me brindó una profesión con la cual realizarme en lo personal y en lo social.

A todos aquellos científicos cuyos trabajos han inspirado mi vocación y mis ideas.

Quiero agradecer al Dr. Fructuoso Ayala Guerrero que como Director me haya abierto las puertas de su laboratorio así como toda clase de facilidades y apoyo para la realización de este trabajo. Así también mi deuda de agradecimiento a la M.en C. Graciela Mexicano y al Dr. Salvador Huitrón Reséndiz. Ambos siempre estuvieron en excelente disposición para aclarar y ayudarme a salir de dudas en distintos aspectos de la tesis incluyendo la computación. Al técnico Elias Mora Pimentel quién estuvo a mi lado colaborando en buena parte del trabajo experimental y que con paciencia me enseñó su experiencia. Al Dr. León Cintra Mc Glone cuya crítica al trabajo fué muy enriquecedora. A mis colegas y amigos Javier y Luz María que tuvieron la paciencia de prestarme su computadora todo el tiempo que la necesite y la cual me facilitó enormemente el trabajo. También debo un reconocimiento a mis demás sinodos que amablemente accedieron a revisarla así como a todo el conjunto de Catedráticos de la Carrera que formaron mi pensamiento como Biólogo.

## INDICE

	PAG.
RESUMEN.....	6
ACLARATORIA.....	7
INTRODUCCION.....	8
ENFOQUES PRINCIPALES DEL ESTUDIO DEL SUEÑO.....	8
ASPECTOS BASICOS DE LA FENOMENOLOGIA DEL SUEÑO.....	9
PROCESOS QUE PARTICIPAN EN EL CONTROL DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA	
VIGILIA.....	18
SUEÑO NMOR.....	21
SUEÑO MOR	
EVENTOS TONICOS.....	28
EVENTOS FASICOS.....	29
FUNCION DEL SUEÑO.....	31
EL SUEÑO PATOLOGICO.....	36
TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL INSOMNIO.....	39
BENZODIAZEPINAS.....	40
HIPOTESIS.....	45
OBJETIVOS.....	46
METODOLOGIA.....	47

**RESULTADOS**

<b>VIGILIA.....</b>	<b>52</b>
<b>SUEÑO</b>	
<b>LENTO.....</b>	<b>56</b>
<b>PARADOJICO.....</b>	<b>60</b>
<b>SECUENCIA DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA.....</b>	<b>65</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>88</b>
<b>LITERATURA CONSULTADA.....</b>	<b>89</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>101</b>

## RESUMEN

El sueño es un estado de vigilancia que ocupa una buena parte de nuestra existencia por tanto se trata de una función importante. En este sentido no sólo todas las especies de vertebrados estudiadas lo presentan, sino que en el caso de mamíferos pequeños como las ratas, es absolutamente vital para restablecer su equilibrio energético. En nuestra especie es muy probable que cumpla funciones similares, además de permitir un reestablecimiento de la función psíquica. Lo anterior indica la importancia que pueden traer los trastornos del sueño.

Uno de los trastornos del sueño más comunes es la hiposomnía o insomnio. Este no sólo perjudica a quienes lo padecen durante las noches, sino también en el día. En este padecimiento no siempre existe una correlación obvia con algún cambio en el EEG, así como muy probablemente también están involucrados trastornos extranerviosos, específicamente metabólicos. Infortunadamente son escasos los datos epidemiológicos sobre este problema en nuestro país, sin embargo, extrapolando lo que sucede en otros, se puede sospechar que es una patología cada vez más común sobre todo en ambientes urbanos. El tratamiento farmacológico del insomnio es muy antiguo y diverso, sin embargo en nuestra era, generalmente sólo se utilizan dos tipos de fármacos: los Barbitúricos y las Benzodiazepinas. Estas últimas, tienden a sustituir casi completamente a los Barbitúricos debido a su alto índice terapéutico. Se utilizan además como ansiolíticos, relajantes y en algunos casos como anticonvulsivos.

En este trabajo se puso a prueba un nuevo derivado 1-5 Benzodiazepínico en un modelo animal (rata de laboratorio) con la finalidad de conocer si ocurren cambios Electroencefalográficos en la duración y frecuencia de sus estados de vigilancia; de tal modo que indiquen que este compuesto pudiera ser útil en el tratamiento del insomnio.

Los resultados mostraron que este compuesto no favorece la inducción rápida del sueño; muy probablemente debido a una absorción-distribución lenta. No obstante si incrementa su duración; sobre todo induce una elevación muy significativa de los episodios de sueño paradójico.

Se discute en relación a lo anterior, la hipótesis que asocia los efectos de las Benzodiazepinas con el neurotransmisor GABA; tanto a nivel molecular como de las vías y estructuras donde pudiera tener lugar esta acción. Especialmente se discute el efecto hipnótico aunque también se comenta acerca del ansiolítico.

Palabras clave: Benzodiazepinas, Sueño, Rata y GABA.

#### ACLARATORIA ACERCA DE DORMIR Y SOÑAR.

Resulta conveniente precisar el significado que dan, los investigadores de habla hispana, con respecto a estos conceptos; ya que puede dar lugar a confusión cuando el lector no especializado, se tope por vez primera con una expresión como "el sueño de la rata de laboratorio". Una acepción que usamos generalmente del término sueño es como verbo, del latín *somnium*; este denota una actividad mental caracterizada por una serie de imágenes, que experimentamos mientras dormimos. Aunque la investigación neurofisiológica en gatos y ratas, ha dado pruebas indirectas de que estas especies sueñan al igual que nosotros (58), en los trabajos de investigación neurofisiológica escritos en español, ésta acepción referida a los modelos animales no se usa como verbo, sino que se utiliza como el sustantivo del verbo dormir, *somnus*. Para la acepción como verbo, se utiliza el concepto Ensoñación. Precisado lo anterior, el lector entenderá que este trabajo no indaga los efectos de un fármaco sobre las ensoñaciones de la rata, sino sobre otros fenómenos del proceso del dormir, como son algunas variables electrofisiológicas.

## INTRODUCCION

Por nuestra experiencia diaria, estamos conscientes de que una buena parte de nuestra existencia transcurre durmiendo. También vemos a otros animales dormir, por lo cual sabemos que este acontecimiento no es exclusivo de nuestra especie. Este estado biológico ha motivado al hombre de todos los tiempos a la búsqueda de su entendimiento, tratando de contestar a preguntas como: ¿qué es dormir? ¿qué estructuras y mecanismos gobiernan al sueño?, ¿para qué se duerme?, ¿qué es el insomnio?, ¿cómo se trata este padecimiento?

Es mi intención que en esta introducción, el lector tenga un panorama muy general acerca de los conocimientos que se tienen actualmente acerca del sueño, para así poderse situarse en el contexto del problema que da título a este trabajo.

### ENFOQUES PRINCIPALES DEL ESTUDIO DEL SUEÑO.

Desde que Galvani en el siglo XVIII descubrió que los nervios transmiten una "corriente eléctrica" que puede activar un músculo y por tanto el impulso nervioso, es un fenómeno eléctrico (138); el manejo de la electricidad nos ha permitido comunicarnos con el sistema nervioso en uno de sus lenguajes principales y así poder adentrarnos en el entendimiento de sus funciones. El sueño es sin duda una de las funciones más importantes que lleva a cabo el Sistema Nervioso. En este sentido uno de los adelantos que más han brindado ayuda al investigador del sueño para realizar lo anterior, es el Electroencefalógrafo. El electroencefalógrafo permite amplificar las débiles señales bioeléctricas provenientes del cerebro y registrarlas en una tira de papel, que se mueve a una velocidad determinada. En esta tira se observa que el cerebro emite una serie de cambios voltaicos de diferente intensidad y duración que se reflejan como ondas (27). Actualmente se sabe que el origen de las ondas del Electroencefalograma (EEG), se produce por la sumación de las corrientes locales provocadas por los potenciales postsinápticos, tanto excitatorios (PPSE) como inhibitorios (PPSI), que llegan a las neuronas de las últimas capas de la corteza (130). Asimismo las diferentes tipos de ondas electroencefalográficas se clasifican en forma muy general, de acuerdo a su frecuencia por segundo. Las más lentas de todas se les denomina ondas delta (0-4), luego le siguen las ondas theta (5-8), seguido están las ondas alfa (9-12) y la más rápidas son las beta (13 en adelante) (44) (40).

El EEG es el registro de la actividad eléctrica del cerebro; éste se lleva a cabo por fuera del cráneo. A este nivel, el registro es muy difícil de realizar en animales ya que se requiere de inmovilidad casi completa. Así pues, resulta más práctico y más preciso; intervenirlos quirúrgicamente para fijar

los electrodos de registro. A ésta manipulación experimental se le conoce como Implante de Electrodos; dado que los electrodos estarán en contacto con la capa más externa del cerebro, la corteza, el registro que se obtiene con el implante se llama ElectroCorticoGramma (ECOG). El hecho de que este registro, no sólo sea más práctico sino más fiel y potente que el EEG; se debe a que las capas de tejido que se hallan entre las neuronas de la corteza y el electrodo externo aumentan la resistencia al paso de la débil corriente eléctrica. Además, sucede que las frecuencias rápidas pueden estar atenuadas, así como los cambios de potencial leves se pueden perder; mientras que las frecuencias lentas pueden ser conducidas lejos de sus verdaderos sitios de origen (130).

El control sobre la electricidad también ha hecho posible registrar y estimular a los órganos que son controlados por el cerebro (efectores), así como a aquellos de los que recibe mensajes (receptores). En este sentido para el estudio y caracterización del sueño, se registran frecuentemente otras actividades fisiológicas tales como: la actividad de los músculos (EMG), la actividad respiratoria (ERG), la actividad cardíaca (ECG) y los movimientos oculares (EOG).

Por otro lado el sueño como una función cerebral, no sólo se ha estudiado mediante las técnicas de registro, estimulación y lesión propias del campo de la Neuroelectrofisiología, sino también ha contribuido de manera importante la Neuroquímica. Desde que en 1921 Otto Loewi descubrió que una sustancia aparentemente liberada por un nervio, disminuía la frecuencia cardíaca de la rana, se empezó a vislumbrar que el impulso nervioso no es solamente un fenómeno eléctrico. De forma general ahora se sabe, que existen una gran variedad de sustancias denominadas neurotransmisores; estas son elementos fundamentales para que la comunicación nerviosa se lleve a efecto (138). Asimismo existen varias hormonas que actúan a nivel del cerebro y modifican su nivel de actividad (52) (16). Así con ayuda de técnicas neuroquímicas como la detección, y cuantificación de neurotransmisores y hormonas, así como el uso precursores, agonistas, antagonistas, y bloqueadores de enzimas catabólicas o anabólicas de estas neurosustancias, se ha podido esclarecer su papel en la Fisiología del cerebro en general y el sueño en particular.

#### ASPECTOS BASICOS DE LA FENOMENOLOGIA DEL SUEÑO

El EEG muestra que la vigilia se caracteriza por la actividad beta de bajo voltaje (30 microvoltios) no sólo en corteza, sino también en estructuras cerebrales subcorticales como Hipocámpo, Tálamo y Formación Reticular (FR). Aunque se ha observado en el Hipocampo de los mamíferos, que durante los movimientos que se producen en la vigilia, se presenta rachas del ritmo theta. Asimismo el ElectroMioGramma (EMG) muestra un ancho trazo durante la vigilia aún en la pasiva (120). Además se

detecta que la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la actividad respiratoria están aún a un nivel importante, así como se presenta la midriasis pupilar.

Durante el sueño, el EEG muestra que la corteza cerebral no se inactiva, sino que muestra un tipo de actividad diferente. Loomis fué el primero en observar que cuando un sujeto se duerme, su patrón de actividad electroencefalográfica cambia gradualmente de ondas beta a ondas organizadas en "husos" y ondas delta (16). Desde entonces gracias al EEG, es posible reconocer de forma precisa cuando un sujeto está dormido ó despierto, ya que no siempre un sujeto acostado y con los ojos cerrados (sueño conductual), lo está efectivamente. Otro tipo de actividad electroencefalográfica durante el sueño, fué descubierta en 1953 por Aserinsky y Kleitman (38). Este otro tipo de sueño recibe en la actualidad diferentes nombres: sueño paradójico (SP), sueño desincronizado, sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR), o sueño theta.

Además de existir dos tipos de actividad electroencefalográfica durante el sueño, Koella (1984) señala que esta función nerviosa se caracteriza por que los diferentes sistemas que participan en ella, muestran distintos grados de actividad en un mismo tiempo.

Así a medida que el sujeto se tranquiliza, se reduce igualmente la actividad en el EEG; aparece el ritmo alfa y luego el ritmo theta en corteza. También baja la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la actividad respiratoria; estos cambios junto con la miosis pupilar, muestran que hay un cambio en el tono autónomico hacia el reposo (65). Los movimientos oculares disminuyen aunque no del todo, ya que aún cuando el sujeto tenga los ojos cerrados, el EOG muestra que estos se mueven lentamente; principalmente en sentido horizontal (152). Aunque la actividad de los sistemas oculomotores se seguirá decrementando hasta la aparición del sueño con Movimientos Oculares Rápidos. en este momento el sujeto se halla en la fase 1 del sueño de No Movimientos Oculares Rápidos (NMOR). En esta fase otros sistemas motores y también sensoriales, decrementan su actividad. Pero igualmente ésta inactividad no es total, ya que el umbral de alerta, el tono muscular nucal y la excitabilidad refleja están sólo algo atenuados. Por otro lado en nuestra especie, algunos componentes de los sistemas cognoscitivos y afectivos parecen permanecer a un estado intermedio; se experimentan vívidas ensoñaciones. En los animales, la evidencia al respecto es menos clara (65).

Sin embargo con el paso hacia las fases 2,3 y 4 del sueño NMOR, el nivel de actividad de los sistemas que operan las funciones superiores se atenúan, de manera importante. Desaparecen los procesos semejantes a pensamientos, la conciencia está por tanto, virtualmente anulada. El patrón sincronizado ó delta del EEG, es la expresión de esta caída de reactividad de la corteza (65). Debido a este tipo de ondas, se le llama al sueño durante estas fases como sueño de ondas lentas ó simplemente como

sueño lento (Fig 1). Asimismo en los registros subcorticales se puede observar que además de la actividad del Hipocampo y la FR mesencéfalica también baja (120).

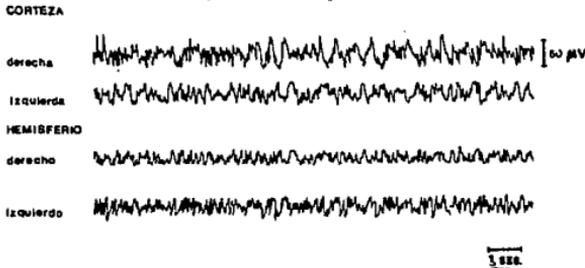


Figura 1. Trazo EEG del sueño delta.

No obstante la caída en la reactividad cerebral no ocurre en forma súbita, sino gradual. Así la fase 2 se caracteriza por la presencia de abundantes abruptos de actividad electroencefalográfica, los husos del sueño, cuya frecuencia es bastante rápida (14 c/seg), perduran durante 0.5 a 1.0 seg. y se repiten en promedio 5 veces cada minuto. Estos se intercalan entre la actividad delta (38) (Fig. 2). Esta fase llega a constituir el 50 % del tiempo total del sueño en el humano (152). Sin embargo conforme transcurre el tiempo de sueño, los husos de sueño, van siendo menos frecuentes hasta que en la fase 4, la actividad delta es predominante. Es interesante mencionar que en la rata, la caída de actividad no ocurre en todas las localidades corticales; sólo las zonas frontales y parietales muestran signos de adormecimiento, mientras que otras permanecen en estado de vigilia (136). Igualmente los sistemas sensoriales se encuentran cada vez más inactivos, de modo que conforme trascurren las fases del sueño lento se vuelve más difícil despertar al sujeto.

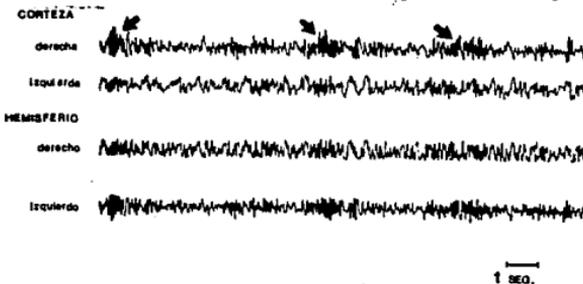


Figura 2. Las flechas indican los husos de sueño durante el sueño delta.

Sin embargo, aunque los procesos cognoscitivos van disminuyendo conforme transcurren el sueño lento, otros sistemas como los motores y aspectos fundamentales del sistema sensorial, permanecen aún al nivel intermedio; esto lo demuestra la existencia de tono muscular, la excitabilidad de los reflejos espinales y la presencia de potenciales provocados (65). Aún incluso durante los estados denominados profundos del sueño, tanto los humanos como los animales, son capaces de diferenciar estímulos sensoriales familiares y no familiares para continuar durmiendo ó despertarse respectivamente.

El perfil de actividades cambia notoriamente con la transición del sueño NMOR al sueño MOR. La reactividad en la mayoría de las funciones motoras cae a un nivel muy bajo, por lo menos durante la mayor parte del tiempo. El EMG revela que el tono muscular está casi ausente. Sin embargo, de forma ocasional se presentan contracciones súbitas, temblores, de diferentes partes del cuerpo como las extremidades, el cuello, los músculos de la cara, las vibrisas en el caso de gatos y ratas, las orejas ó incluso el cuerpo en general. Especialmente la excitabilidad refleja de los sistemas responsables de los movimientos oculares rápidos, tienen una reactividad muy elevada; si bien no se sabe porqué (65). Esta característica, le da el nombre de sueño con movimientos oculares rápidos. Estas subidas ocasionales en la reactividad, no sólo están presentes en el sistema voluntario, sino también en el vegetativo. Tanto la frecuencia cardíaca, la respiratoria así como la temperatura varían durante esta fase.

Asimismo, aunque las funciones motoras se encuentran a muy bajo nivel de reactividad durante la mayor parte del tiempo de sueño MOR, algunas funciones cognoscitivas y emotivas se reactivan durante esta fase (65). Lo anterior se expresa en los ensueños que se presentan generalmente durante este tipo de sueño. Cuando se despierta a los sujetos durante este estado, en el 80% de los casos, reportan ensueños (152). Asimismo durante el sueño MOR, se producen unas ondas conocidas como PGO; éstos impulsos nerviosos que provienen del tallo cerebral pasan por núcleos talámicos de relevo de la señal óptica y terminan en la corteza visual primaria (occipital), son muy probablemente, la manifestación electroencefalográfica de los ensueños. Aunque en el humano curiosamente no se aprecian comúnmente, si se observan en monos y gatos (38). Asimismo la desincronización cortical que muestra el EEG durante esta fase, es la expresión de esta actividad mental. Por otro lado durante los ensueños, los sistemas que controlan las funciones lógicas parecen estar ausentes, produciendo un flujo de ideas y emociones sin un aparente control (65).

De forma curiosa aunque el patrón desincronizado del sueño MOR, es muy parecido a las ondas beta de la vigilia; de tal modo que se puede decir que la corteza pareciera estar despierta, el sujeto está conductualmente dormido. Incluso en los animales, es en este momento en que se haya más profundamente dormido. La capacidad de reacción, tanto a los estímulos externos como internos, es las más baja de todos los estados de vigilancia. En

el caso del humano, la profundidad de este tipo de sueño es similar a la fase 2 del sueño NMOR (152). No obstante por esta característica de baja reactividad motora y sensorial junto con alta reactividad cortical, se le conoce como Sueño Paradójico (SP). Además al igual que en la vigilia activa, el Hipocampo pero también la FR mesencefálica, muestran un ritmo theta de descarga.

Antes de continuar hablando de otros aspectos del sueño, es necesario precisar rápidamente que aunque tanto el humano como en el mono, el sueño NMOR se divide en cuatro fases, raramente los estudios realizados en los mamíferos 'infrahumanos' reconocen alguna diferenciación dentro de éste (121). No obstante en algunos, sí se pueden distinguir dos fases dependiendo de la proporción de ondas delta. Por ejemplo en el caso de la rata Timonaria et al (1970), distinguió una fase predominantemente caracterizada por husos de sueño con poca actividad delta. Y otra en donde ésta actividad predomina sobre los husos. Ursin (1968) distinguió dos estados dentro del sueño NMOR del gato. Esta diferenciación de la actividad delta dentro del sueño NMOR es, según Rosenberg et al (1976), importante desde el punto de vista funcional. Se ha correlacionado la cantidad de actividad delta en el humano con la privación del estado 4, la privación total del sueño, la posición circádica de las siestas, la inversión del ciclo sueño-vigilia, el desarrollo ontogénico y la liberación de Somatotropina (GH). Así pues, al reconocer estos sutiles semejanzas en los patrones electroencefalográficos del sueño NMOR de estas especies, aparece de forma evidente que el complejo patrón diferenciado de los antropoides, tiene en éstas sus antecedentes. Sin embargo no hay duda que hay elementos electroencefalográficos que sólo presentan las especies más recientemente evolucionadas. Por ejemplo las ratas no presentan ritmo alfa durante la vigilia pasiva, tampoco presentan unas ondas de gran amplitud conocidas como complejos K (38); estas ondas se asocian a los husos de sueño que caracterizan la fase dos (152).

Otro fenómeno, que llama mucho la atención sobre el sueño es su estructura temporal rítmica. Por un lado el dormir y el despertar, se suceden uno al otro con regularidad, constituyendo el Ciclo Sueño-Vigilia aunque dependiendo de la especie la duración de cada componente es diferente. Por ejemplo las ratas adultas duermen en promedio algo más que el humano. Así se han reportado para este roedor: 13.2, 14.4, 13.6 hrs por cada 24 (149), 13.7 hrs (93), 12.8 hrs (35), así como Borbely & Nehaus reportan 10.9 hrs. En el humano adulto, el promedio se halla en 7.30 hrs, con un margen de una hora más o menos (35). Por otro el sueño NMOR y el MOR, también se van alternando conforme uno duerme conformando el Ciclo del Sueño. Incluso existe evidencia al menos en el humano, de oscilaciones de corta periodicidad dentro del sueño MOR. Lavie (1979) encontró que el 58% de los MOR individuales, se producen cada 0.1 ó 0.05 ciclos por minuto y se agrupan asimismo cada 10 a 20 minutos.

Debido a que el sueño NMOR no es un sólo fenómeno sino que está dividido en fases, el decir que el sueño NMOR y el MOR se suceden uno al otro es una descripción imprecisa del ciclo de sueño. La evolución temporal de las diversas fases o estados del sueño es más compleja y se conoce como su Arquitectura o Estructura. Aunque no existe una arquitectura única del sueño, sí se observan tendencias claras en varias especies. Por ejemplo en la rata, al principio del registro los ciclos no progresan hasta el SP sino que son interrumpidos por despertares. Posteriormente, y sobre todo en áreas fronto-parietales, existe una tendencia de evolución del ciclo de espigas a ondas lentas y luego a sueño MOR. Además, en el 81 % de los casos sigue a la fase MOR un breve despertar, del restante, la mitad continuó a sueño lento y la otra mitad a fase pre-paradójica (142). En nuestra especie en adultos normales, se presenta en el principio de la noche, la fase de sueño delta (estados 3 y 4), es más prolongada, pero a medida que avanza ésta, su presencia es menor. Por lo contrario conforme trascurren los ciclos, los episodios MOR se van alargando y el lugar preponderante de los estados 3 y 4 es ocupado por el estado 2 del sueño NMOR (2) (64).

No obstante la arquitectura del sueño no siempre suele comportarse como se caba de describir. Por ejemplo en el humano la aparición del sueño MOR se puede dar después de cualquiera de las 4 fases del sueño NMOR ó incluso, es posible que el sueño MOR no se presente y el sujeto se despierte en alguna fase del sueño NMOR. Esta heterogeneidad, también es común en la rata de laboratorio. Timo-Iaria et al (1970) detectaron diversas fases dentro del sueño NMOR como fase de espigas, de espigas con ondas lentas, de ondas lentas y fase pre-paradójica. Así se reportó que de ciclo a ciclo había una gran irregularidad en su arquitectura. Asimismo mencionan que existe una inestabilidad en la arquitectura del sueño del gato. El por qué es así, nadie lo sabe en definitiva. Sin embargo más adelante se comentará acerca de algunas correlaciones que se han encontrado entre una arquitectura determinada y algunos padecimientos específicos del sueño.

La variabilidad en la evolución temporal del ciclo de sueño, provoca que sea difícil hablar de una duración precisa del periodo rítmico del sueño. De modo que los promedios por sí solos, no constituyen un dato definitivo; aunque sí son útiles como parámetros básicos. Timo-Iaria et al (1970) reportan ciclos promedio, en la rata, de 16 min. pero también, puede haber ciclos completos de tan sólo 3 min. Roldan & Weiss (1962) midieron 11 minutos como duración de un ciclo compuesto por los dos tipos de sueño. En la revisión de Campbell & Tobler (1984), se reporta que los episodios de sueño de la rata duran: 6.5, 8.4, 13.1, 13.3, y 13.7 min.; sin tomar en cuenta la arquitectura de los mismos (11,35,93,149). Así pues, podemos considerar que el ciclo de sueño de este animal dura más o menos una docena de minutos. Igualmente se ha encontrado que desde la aparición del sueño MOR hasta que se vuelve a presentar, existe una tendencia hacia un valor constante. En la rata, ese período puede durar en promedio 12 min, mientras que en el humano el ciclo de SMOR-SMOR

dura 90 min en promedio (50). Horne (1988) piensa que la duración mayor del ciclo, se correlaciona positivamente con el tamaño igualmente mayor del encéfalo de cada especie. Asimismo se reporta variación en los valores temporales para cada fase electroencefalográfica del sueño (Tabla 1).

<u>SUEÑO NMOR</u>		<u>SUEÑO MOR</u>		<u>Referencia</u>
<u>Dur.</u>	<u>Frec.</u>	<u>Dur.</u>	<u>Frec.</u>	
50-250	8-12	100	5	Jouvet et al (1969)
-	-	64-137	-	Ayala-Guerrero et al (1991)
540	-	120	-	Roldan & Weiss (1962)
"	-	"	-	Benington et al(1991)
65-307	8-36	48-130	1-8	Markowka (1989)

Tabla 1. Valores temporales de las fases de sueño en ratas según distintos autores. Dur=Duración (seg), Frec.=Frecuencia (episodios\hr.)

Los ritmos sueño-vigilia o sueño NMOR-MOR, así como muchos otros ritmos biológicos, no se dan en forma aislada del ambiente sino que se relacionan con él. Así para muchos seres vivos, el transcurrir del día y la noche sincroniza estos ritmos. Existen animales diurnos y nocturnos. Campbell & Tobler (1984) reportan que la rata de laboratorio, *Rattus Norvegicus* raza Long Evans, duerme preferentemente a lo largo del periodo iluminado. En cambio el humano, aunque puede dormir durante el día durante sus primeras etapas, lo hace preferentemente en la noche.

Debido a que el fotoperiodo contribuye en buena medida a sincronizar el ciclo sueño-vigilia e incluso el ciclo de fases MOR-NMOR con los hábitos ecológicos del animal; la modificación del ciclo luz-oscuridad, puede alterarlo igualmente. El patrón de iluminación e intensidad de luz (fotoperiodo), afecta específicamente; la ubicación diaria, estructura y duración del sueño. Por ejemplo, en ratas, se incrementa el tiempo total de sueño (TTS) más de una hora, bajo condiciones de luz constante (18). Asimismo el hecho de que las funciones de nuestro cuerpo sigan un ritmo, se pone muy de manifiesto cuando las tenemos que realizar a destiempo. Por ejemplo, en el caso de los trabajadores que constantemente cambian sus turnos del día a la noche y viceversa, o bien, las tripulaciones de los jets que cambian de husos horarios de forma muy brusca, presentan severas alteraciones del ciclo sueño-vigilia (152). Alteraciones que no

son permanentes. Ya que si se cuenta con suficiente tiempo para estos cambios, nuestro reloj interno, se pone a tiempo con las nuevas condiciones de fotoperíodo. Esta flexibilidad permite además, que por algunos días podamos detener voluntariamente el devenir rítmico del sueño.

No obstante, no hay duda de la importancia del fotoperíodo para la sincronización del ciclo de sueño-vigilia; este ciclo se puede dar bajo condiciones de ausencia de referencias temporales. es decir, es un ritmo semi-autónomo. Bajo tales condiciones, se prolonga a 25 horas (152).

Otro ritmo circádico que tiene relación con el ciclo sueño-vigilia, es la temperatura corporal. Este oscila cada 25 hrs. Zulley (1982) descubrió que el humano se duerme al descender nuestra temperatura corporal al anochecer. Además, cuando ésta alcanza el mínimo (36.1 °C); el despertarse supone mayor esfuerzo. Asimismo, el pico de la densidad del sueño MOR coincide con este mínimo térmico. Por el contrario, cuando la temperatura corporal está en su fase ascendente, nos despertamos; así como al alcanzar su máximo (37.6 °C); es cuando nos resulta más difícil conciliar el sueño; esto suele ocurrir a media tarde. Igualmente la rata de laboratorio duerme cuando desciende su metabolismo y viceversa; aunque su ciclo de temperatura esté invertido con respecto a nuestro fotoperíodo (63). Anteriormente se creía que el reposo era la causa de dicho descenso y la actividad del ascenso. Sin embargo aunque uno no se acueste a dormir, de todas maneras la temperatura desciende y viceversa (152). Por tanto ambos ritmos aunque generalmente relacionados, pueden manifestarse independientemente uno del otro. Al igual que el ritmo de sueño-vigilia, el ritmo de la temperatura, se genera endógenamente; por lo que también se presenta bajo condiciones de ausencia de referencias temporales. En estas circunstancias, el tiempo del comienzo del sueño, se mueve generalmente a la hora del mínimo de temperatura. Asimismo, tanto el sueño delta como el sueño MOR, son más preponderantes durante el mínimo térmico (65). Asimismo la temperatura ambiental afecta al ciclo sueño-vigilia. Por ejemplo, Rosenthal & Vogel (1991) comentan que incrementos prolongados de la temperatura ambiental, incrementan significativamente el sueño MOR en la rata y viceversa. También es conocido el fenómeno de la hibernación que presentan algunos animales durante la baja de temperatura invernal.

No sólo la temperatura corporal sigue un ritmo asociado con la vigilia y el sueño, sino también lo hacen varias hormonas y neurotransmisores, por ejemplo: durante la vigilia los niveles tisulares de hormonas catabólicas, como los corticoesteroides, y el de neurotransmisores excitatorios, como las catecolaminas Noradrenalina (NA) y Dopamina (DA), alcanzan su nivel máximo (104), así como el Factor Promotor del Sueño (Factor S). En cambio durante el sueño, la Somatotropina alcanza su pico de liberación; especialmente durante el sueño delta (104), así como el neurotransmisor inhibitorio 5-hidroxitriptófano (5 HT) ó Serotonina (65).

Todo lo anterior hace ver claramente que el sueño, no solamente es un fenómeno abarca la actividad eléctrica cerebral sino involucra varios aspectos como el metabolismo y la regulación neuroendócrina. Aspectos que se verá más adelante, son tan relevantes como la actividad electroencefalográfica.

El ciclo sueño-vigilia y la arquitectura del sueño también cambian en función de la edad (33). Por ejemplo los bebés humanos, pasan gran parte de su tiempo durmiendo, mientras que las personas de edad se quejan de insomnio. Asimismo Roffwarg et al (1966) reportan que en el neonato humano, el sueño MOR es el único sueño que presentan. Sólo después que el bebé empieza a gatear y la etapa de siestas concluye, largos periodos de sueño NMOR aparecen y ocupan su posición normal en las primeras horas de la noche. Lo mismo sucede en el desarrollo ontogénico de la rata. Por el contrario en las ratas y humanos adultos, sólo el 15 % del tiempo de registro de sueño, corresponde al sueño MOR. Con la llegada a la vejez, el sueño MOR tiende a disminuir. Así como los episodios de éste junto con los de sueño NMOR se disminuyen su duración. Además la fase 4 decrementa con la edad (140).

Otro aspecto interesante del sueño, es su capacidad de compensar de manera diferencial su pérdida. Los experimentos en humanos de reducción del tiempo de sueño, revelan que como consecuencia se incrementa la fase 4 a expensas de una reducción de sueño MOR. Asimismo la eliminación completa de la fase 4, es seguida de una sobrecompensación (rebote) inmediata a la noche siguiente. En cambio la privación del sueño MOR, da lugar a un rebote más lento pero que perdura varias noches (152). En la rata en cambio, la privación total da lugar a un rebote inmediato y duradero de sueño MOR, y el rebote de la fase 4 es muy escaso (35). Por otro lado la intensidad de los estímulos necesarios para prevenir la aparición de estos estados es diferente. Para el sueño NMOR, hay que incrementarlos sólo durante la primera noche ya que después se alcanza una meseta, mientras que los del SP, se requiere incrementarlos constantemente (65).

Asimismo el sueño varía su estructura y duración, dependiendo de la calidad y cantidad de las actividades de la vigilia. Según Koella (1984), el ejercicio físico aumenta la fase 1 y 2, reduce el sueño MOR y dobla su latencia. Este retraso de la latencia no sólo sucede en tales condiciones fisiológicas especiales. En los niños que han aprendido a caminar y por tanto tienen una actividad física intensa, también se prolonga su latencia (119). En cambio el sueño MOR se ve incrementado, por grandes esfuerzos de aprendizaje; aunque Horne (1988) menciona que es el sueño de ondas lentas, el que se incrementa con el trabajo intelectual.

A continuación se revisará lo concerniente a los mecanismos y estructuras cerebrales que se piensa que participan en los estados de vigilancia. Este conocimiento fisiológico no sólo es importante desde el punto de vista del conocimiento básico, sino que abre la puerta para el tratamiento científico de sus trastornos.

## PROCESOS QUE PARTICIPAN EN LOS ESTADOS DE VIGILANCIA.

### VIGILIA

Actualmente se sabe que los mecanismos nerviosos que nos mantienen despiertos o dormidos no son exclusivamente sensoriales, es decir que el cerebro no es un órgano que responda directamente en función de la estimulación que le llegue, sino que existe un complejo sistema activador-desactivador endógeno que se encarga de modular el nivel de alerta del cerebro en función de múltiples necesidades (65)(16)(141). La evolución de esta propiedad integrativa permite al cerebro responder adecuadamente a diferente tipo de señales externas o internas de diferentes modalidades. Por ejemplo, nuestro cerebro puede estar alerta en un ambiente pobre sensorialmente hablando porque el ritmo metabólico así lo requiere. Por el contrario se puede desactivar atendiendo las señales provenientes del reloj interno, aunque el ambiente esté lleno de estímulos.

Con respecto a la función de vigilia ahora se sabe que está fundamentalmente controlado por un sistema que se le llama Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA). Moruzzi & Magoun (97) (98), estimularon eléctricamente a alta frecuencia una zona de la Formación Reticular (FR) del tallo cerebral conocida como Tegmento Mesencefálico en un animal anestesiado. Vieron que se producía en todos los casos un despertar electroencefalográfico de larga duración. Además en un animal no anestesiado, no sólo se activa la corteza cerebral, sino que el animal se despierta conductualmente, exhibiendo una respuesta de orientación, así como reacciones vegetativas como la midriasis y la aceleración de la frecuencia cardíaca. Posteriormente se ha visto que este mismo procedimiento sobre la FR en toda su extensión es decir, desde zonas rostrales como el hipotálamo, subtálamo y la porción ventromedial del tálamo dorsal hasta el bulbo, produce la misma respuesta (150). Esto da la idea de que la FR es una verdadera unidad funcional. La parte más rostral de este sistema, se le conoce como Sistema Tálamo-Cortical Difuso y es el que se encarga propiamente de activar al neocórtex ya que se ramifica extensamente en ésta (141).

Lindsey et al (1949,1950), confirmaron la importancia primordial de la FR en la generación del ciclo sueño-vigilia. Estos investigadores, separaron todas las vías sensoriales del cerebro, dejando sólo la conexión de la FR. Bajo tales condiciones, se siguió presentando la alternancia del patrón sueño-vigilia en el EEG. En cambio los animales con lesión de gran parte de la FR, estaban en un estado de sueño permanente; aún con sus vías sensoriales intactas, así como la estimulación muy intensa de cualquiera de éstas, sólo producía un despertar cortical pasajero.

Los trabajos de lesión a diferentes niveles del cerebro, también han confirmado la importancia de la FR del tallo cerebral, en el ciclo sueño-vigilia. La lesión sobre la parte reticular del tálamo, es seguida de signos hipnóticos como ondas lentas y husos de sueño. Aunque no se pierde la alternancia sueño-vigilia y dentro de esta última, se conserva la actividad motora primaria. Las lesiones en el hipotálamo posterior, en cambio producen somnolencia electroencefalográfica y conductual permanente, aunque si se aplica la estimulación eléctrica rápida de la FR mesencefálica ó incluso la periférica, los animales se despiertan, por lo menos electrográficamente un lapso mayor a la estimulación (141).

La importancia de la FR Mesencefálica en la activación cortical se pone de manifiesto en las transecciones mediopontinas que no la separan del cerebro anterior. Se muestra en el EEG que la corteza está permanente activada. No obstante, si la transección incluye también a la parte romboencefálica de la FR, se vuelve a presentar la alternancia sueño-vigilia en el EEG, incluso con signos conductuales (141)(150).

Si bien la FR es capaz de activar por sí misma de forma general al cerebro durante largo tiempo. Esto lo realiza como una función integrativa ya que, existe una relación anatomo-funcional entre esta y los sistemas sensoriales, y motores. Por ejemplo la FR, recibe señales de entrada por medio de colaterales y relevos de casi todas las modalidades más importantes. Asimismo la FR está rodeada de largas fibras ascendentes de las vías sensoriales clásicas, además de las vías motoras descendentes. De hecho, ésta se desarrolla en el embrión de los vertebrados superiores, a partir de las células restantes después de, que se han formado estos sistemas (141).

Ahora bien ¿ Qué tipo de sustancias están involucradas en la función alertadora de la FR ?

Prieto-Huesca (1991) y Koella (1984) concuerdan en señalar que para el estado de alerta se ha encontrado la participación de dos catecolaminas, la Noradrenalina (NA) y la Dopamina (DA), así como la Acetilcolina (Ach). Cada una de ellas, cumpliendo funciones específicas aunque también complementarias.

La administración de precursores catecolaminérgicos, como L-DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), aumenta el tiempo de vigilia y desincroniza el EEG cortical. En cambio, el bloqueo de algunos puntos de la ruta principal de síntesis de las catecolaminas, produce efectos opuestos. Así mismo, la administración de anfetaminas; conocidas por ejercer su acción a través de aumentar la liberación sináptica de NA y DA, produce insomnio. Además existe evidencia anatómica de que los somas de las células Dopaminérgicas y Noradrenérgicas, están dentro o muy cerca de la Formación Reticular Romboencefálica (65).

La NA es una de las responsables de la activación cortical observada en el EEG. Se postula, que las neuronas noradrenérgicas que inician y mantienen este proceso, son las de la porción anterior del Locus Coeruleus (LC), así como las del Tegmento Mesencefálico (150). Por ejemplo, la estimulación del LC produce despertar cortical y simultáneamente liberación de NA cortical; éste efecto se suprime con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos (65). Así mismo, su lesión afecta entre otras funciones al despertar cortical. Los registros unitarios de este núcleo, muestran que algunas células disparan progresivamente menos de la vigilia atenta a la vigilia pasiva y luego al sueño. La Yohmbina y el Piperoxano, que incrementan la liberación de NA, prolongan el tiempo de vigilia en ratas. Al contrario, su reducción con Clonidina es seguida de sedación en ratas y también en gatos. Además el contenido cerebral de NA varía circádicamente y en fase con los periodos de actividad (65). En este sentido, se ha visto en los trabajadores que cambian de turno frecuentemente, que la excreción de NA se correlaciona negativamente con el Tiempo Total de Sueño (TTS) y positivamente con una mayor latencia del sueño, así como, con frecuentes cambios de fases durante el mismo (56). Es posible también adjudicar a esta catecolamina y en especial a los haces dorsales coeruleus-corteza, una participación en el proceso de atención selectiva. Se cree que esta función la realiza a través de incrementar el cociente señal/ruido, sobre las neuronas corticales (65).

Con respecto a la DA, se ha detectado su recambio de en Tálamo y Cuerpo Estriado, decae durante la transición de la vigilia al sueño. Se piensa que al menos las vías DA Nigro-Estriales, parecen participar en la vigilia motora. Si se interrumpen, los animales se deprimen conductualmente aunque no se altera su patrón electroencefalográfico del ciclo sueño-vigilia, ó la reacción EEG cortical a estímulos sensoriales. La DA también participa en el proceso de atención. La estimulación de la Pars Compacta dopaminérgica de la substancia nigra, daña la memoria a largo plazo, además la inyección intraventricular ó en el hipotálamo de DA ó su agonista Apomorfina, refuerzan la actividad de orientación en la rata. Así mismo, participa en este proceso el Núcleo Accumbens dopaminérgico del tallo cerebral. Su estimulación con D-anfetamina, produce una incapacidad de ignorar estímulos irrelevantes (65).

Por otro lado, se piensa que la Acetilcolina actúa durante la vigilia, como un modulador del efecto de las catecolaminas anteriormente mencionadas; especialmente en lo que a funciones superiores se refiere. El bloqueador del receptor Muscarínico Atropina, produce ondas lentas anormalmente amplias en los gatos (141). Además los animales atropínicos son lentos en sus respuestas condicionadas, a pesar de que permanecen altamente vigilantes y con actividades motoras primarias. Una disociación similar reporta Thompson (1967), en donde los animales atropínicos presentan una conducta vigilante, aunque su EEG sea de sueño. Igualmente, las lesiones de las vías colinérgicas producen un EEG de ondas lentas. Así se afectan funciones superiores, pero no se alteran las primarias como acicalarse,

alimentarse, etc. Por el contrario, las inyecciones de Ach en la arteria carótida de gatos, reducen las ondas sincronizadas e incrementan la actividad de alta frecuencia en el EEG. Los mismos efectos se producen con los agonistas Nicotina y Figostimina. Así mismo, la elevación central colinérgica, causa la activación cortical EEG. Además se ha observado en perros y gatos, que se incrementa la liberación de Ach durante la vigilia en comparación al sueño; especialmente en la corteza (65).

La Histamina (receptor  $H_2$ ), la D-ala-metilencefalina, la Hormona Tirotrópica, así como la Hormona Liberadora del Factor de Crecimiento son otras sustancias, que se postula participan en la vigilia. Así mismo, la amina traza, beta-feniletilamina, produce en ratas movimientos de cabeza y despertar cortical (65). Finalmente el nivel plásmatico elevado de  $CO_2$  provoca un despertar intenso y viceversa; ya que los centros respiratorios se hallan en la FR mesencefálica (141).

#### SUEÑO NMOR.

Se han identificado procesos neuro-hormonales que inducen el el sueño a todo lo largo del encéfalo; desde el romboencéfalo hasta el telencéfalo, e inclusive, procesos periféricos.

Un sitio que puede producir inhibición sobre el SARA, se localiza en la región bulbar del tallo cerebral (17); específicamente involucra áreas adyacentes al Núcleo del Tracto Solitario (NTS) y el Núcleo Reticular Ventral (NRV) (150). Cordeau & Mancía (1959), realizaron hemisecciones del tallo cerebral desde el puente hacia la médula que produjeron que el lado seccionado exhibiera un EEG desincronizado, mientras que el lado que permitía fluir los impulsos desde estos centros hacia SARA, mostraba un EEG alternante de sueño y vigilia. Asimismo si las células de esta región se someten a enfriamiento durante el sueño, se provoca inmediatamente que el EEG se desincronice y el animal se despierte (150). La de baja frecuencia en un animal alerta, produce un EEG sincronizado así como sueño conductual. Sin embargo también se ha observado que la estimulación rápida, produce una activación cerebral. Fevale et al (1961), descubrieron estas dos respuestas a la estimulación en zonas medulares de la FR. Esto pudiera ser explicado porque los estudios de estimulación y registro simultáneo de esta región, junto con la preóptica del cerebro anterior, detectaron que la estimulación, excita algunas neuronas de la área preóptica, luego se presenta una depresión en esta que se relaciona con un rebote de desincronización cortical.

Los hechos anteriores sugieren que estas neuronas, deben variar su actividad conforme transcurre los estados de vigilancia, y así responder diferencialmente. Los registros unitarios de las neuronas de esta región muestran que disparan a mayor frecuencia al comienzo y durante el sueño. Por el contrario en animales decerebrados en donde esta región se encuentra aislada del resto

de la FR, la actividad alertadora empieza a disminuir conforme transcurre el tiempo (150). Jouvét (1962) menciona que durante los primeros 15 días, sólo se registra actividad desincronizada en el tallo cerebral, pero poco a poco, esta disminuye y aparecen en el EEG episodios de sincronización, aunado a que también se presenta atonía muscular, ojos cerrados y miosis pupilar.

Estos datos concuerdan con la hipótesis de Koella (1984) que menciona que existe un circuito que se inicia en la FR, luego se dirige hacia el área del NTS y luego se proyecta de regreso bilateralmente hacia la primera. Este circuito se encargaría de modular una excesiva actividad ascendente hacia el núcleo pontino reticular.

Otro hecho relevante es que en el NTS, se sitúan los baroreceptores (141). Quizá esto explique la bradicardia que se produce a medida que se inicia el sueño NMOR.

Asimismo se ha observado que la aplicación directa ó indirecta, en la circulación arterial que irriga a regiones bulbares de pequeñas dosis de Serotonina (5 HT) ó sus agonistas, producen una inmediata sincronización cortical en gatos activos (65). En este sentido se ha visto que las neuronas 5 HT del Área Postrema (AP) proyectan al NTS; de modo que se piensa que refuerzan el papel inhibitorio de esta área en el circuito retículo-solitario-reticular. Asimismo las inyecciones de 5 HT en el AP, así como en la región del NTS en animales inmóviles, produce husos de sueño y ondas lentas en forma inmediata, junto con miosis pupilar. Estos tratamientos en animales activos inducen sueño. En cambio, las lesiones neurotóxicas 5HT selectivas, lo reducen significativamente (150).

Por otro lado también en el tallo cerebral se encuentran las neuronas 5 HT del núcleo del Rafe. Actualmente se piensa que participan en el comienzo del sueño al disminuir la actividad del Sistema Nervioso Central truncando la vigilia (150). Lo anterior se sustenta en que los animales lesionados en esa zona, no sólo se vuelven insomnes, sino también hiperactivos e hipereactivos. En cambio Bremer (1980) opina que su papel más significativo, está en el control de la profundidad del sueño. Denoyer et al (1989), señalan que estos núcleos más activos durante la vigilia, van acumulando 5 HT que actuaría como neurohormona para inducir la liberación de un factor hipnótico en el Hipotálamo anterior. En apoyo a su hipótesis, está el hecho que las microinyecciones de 5 HT en el Hipotálamo anterior, restauran el insomnio provocado por la PCPA, cosa que no sucede en los núcleos del Rafe, el NTS ó la FR mesencefálica (30).

Por otro lado, existe un polipéptido que parece participar también sobre el área de la FR bulbo-medular; se le conoce como Vasotocina. A dosis bajas, ésta induce sueño NMOR en gatos, aunque en nuestra especie refuerza el sueño paradójico. La vasotocina se libera al espacio intraventricular desde la región diencefálica, para ser transportado al cuarto ventrículo; allí

ejerce sus funciones (65). Además, se ha encontrado que este polipéptido suma sus efectos a la 5 HT, por lo que se postula que ambas influyen sobre el Area Postrema (150).

Hay otro polipéptido hipnótico, al que se ha denominado Factor S (sleep). El Factor S promueve el comienzo del sueño y prolonga su duración en animales. Este factor se produce en el cerebro, y de ahí se difunde al espacio ventricular para ejercer su acción por debajo del Acueducto de Silvio. Un bloqueo del flujo cerebro-espal, entre el tercer y cuarto ventrículo, elimina su efecto. No obstante su blanco quizá esté también en la base del cerebro anterior ó en la unión meso-diencefálica (65). Su concentración se incrementa con el tiempo de vigilia y se cataboliza durante el sueño. Boberly (1982) propone que es precisamente el sueño de ondas lentas, el encargado de ésto y por tanto, el descenso en su concentración inhibe recíprocamente al sueño delta.

Aunque la FR mesencefálica es un sitio fundamental para activar la vigilia, su electroestimulación de baja frecuencia también produce sincronización cortical. Además si se aplica repetitivamente, se produce sueño con algunos signos autonómicos (65). Los registros multiunitarios realizados por Huttenlocher (1961) sobre esta área, demuestran que la frecuencia de descarga de algunas neuronas se modifica con los cambios de estado de vigilia. Así algunas descargan menos durante la vigilia que en el sueño sincronizado, mientras que otras hacen lo contrario.

En el Diencefalo se han encontrado estructuras que participan en el sueño NMOR, tanto en su parte superior, media, así como en la parte ventral.

En la parte superior, se ha descubierto que la glándula pineal ó epifisis, es importante para la inhibición hormonal del SARA. En ésta al igual que en el Tálamo, se pueden encontrar altas concentraciones del Péptido Inductor del Sueño Delta (PISD) (65). Este péptido fué descubierto, aislado e identificado por Monnier et al (1963). El PISD a dosis intermedias, induce signos de sedación y ondas lentas en el conejo. Asimismo se haya en mayor concentración durante el sueño delta. En el ser humano, afecta de manera positiva las funciones superiores. En la epifisis se sintetiza también un derivado indólico de la 5 HT, la Melatonina. Esta participa en la inducción del sueño, pero sin afectar su tiempo total. Se ha encontrado una correlación negativa entre atención y niveles urinarios de melatonina. Finalmente en ésta glándula se produce la Vasotocina que actúa a nivel de la FR bulbar.

Otro centro inhibitorio está localizado en la Región Media Tálamica ó Región Inespecífica; especialmente abarca algunos Núcleos Intralaminares. Cuando Hess (1954) estimuló a baja frecuencia (8hz) durante 30 seg ésta región, produjo sueño el cual incluyó, todos los estados y cuya duración sobrepasó a la estimulación por 1 ó 2 ordenes de magnitud. Asimismo esta estimulación, sobre todo de un animal somnoliento, produce las

sueño; incluso, se registran en las mismas áreas donde naturalmente se producen husos de gran amplitud, a saber: áreas de asociación y somatosensoriales. Estos hechos sugieren que es en la región inespecífica del tálamo, donde se originan estos signos EEG. La estimulación de alta frecuencia de la FR mesencefálica, bloquea (desincroniza) las respuestas reclutantes en tálamo y corteza (141). Por otro lado por esta región pasan haces 5 HT que se dirigen a la corteza. De modo que se muestran signos de vigilia reducida con inyecciones de 5 HT en el tálamo (65) así como se detecta, un incremento de esta monoamina después de 24 horas de privación de sueño. Por último, por medio de inmunosayo, se han ubicado altas concentraciones del PISD en tálamo.

Las investigaciones sobre la encefalitis letárgica, pusieron interés en el papel de la parte basal del cerebro anterior como centro hipnógeno. Pacientes con lesiones inflamatorias del Hipotálamo anterior, presentaban un insomnio severo, mientras que aquellos cuya afección se localizaba en la parte caudal diencefálica ó Hipotálamo posterior (aunque también abarcaba la parte mesencefálica), se mostraban excesivamente somnolientos. Nauta (1946) encontró el mismo estado de somnolencia, en ratas en donde realizó lesiones de la región del Hipotálamo posterior y partes adyacentes del tegmento mesencefálico. Asimismo, éstas lesiones sobre la región hipotalámica anterior-área preóptica, produjeron un síndrome de insomnio mortal. Al principio aparecían signos de fatiga, a los 2 ó 3 días extenuación, luego cayeron en coma que condujo a la muerte en todos los casos.

Trabajos más recientes no han hecho más que reconfirmar el hallazgo de este centro hipnótico. Por ejemplo Sterman & Clemente (1962), descubrieron que al estimular a baja frecuencia a ésta región, se produce una amplia zona de sincronización cortical; así como en Tálamo y FR mesencefálica. Así estos autores propusieron que esta región, forma parte del SARA. Sin embargo a diferencia de los otros sitios de SARA, la estimulación de rápida frecuencia es igualmente efectiva para producir sueño. En animales móviles la estimulación bilateral de esta región es tan efectiva, que provoca que el animal se duerma conductualmente en menos de un minuto; así como su EEG se sincronize. En cambio las lesiones, producen varios grados de insomnio hasta la totalidad. Aunque en el gato a diferencia de lo que sucede con la rata, el sueño se recupera parcialmente en las siguientes dos ó tres semanas posesión. Los estudios de registro del área preóptica, han hallado algunas células que descargan selectivamente en relación al patrón EEG.

Por otro lado se postula la participación de las neuronas colinérgicas en el proceso de sueño hipotalámico. Las lesiones con ácido kaínico reducen significativamente el sueño. Asimismo, los pacientes con la enfermedad de Alzheimer que tienen una degeneración colinérgica, presentan estas áreas dañadas y su sueño (particularmente el sueño sincronizado), es muy reducido. La activación de las neuronas colinérgicas hipotalámicas (posiblemente las del Tuber cinereum) podría explicar además el

decremento en el tono Noradrenérgico-simpático y el aumento en el Colinérgico-parasimpático que ocurre durante el sueño NMOR.

El Hipotálamo es una estructura muy importante que controla otros procesos fisiológicos básicos además del sueño como la temperatura, la regulación hídrica, el metabolismo energético y la función reproductiva. Para el control de alguno de ellos, se vale de las expresiones de conductas inatas apetitivas. En este sentido la inhibición interna del sueño hipotalámico, podría ser un mecanismo de consumación de tal conducta (73). Así la satisfacción de ciertos apetitos, como el alimenticio ó el sexual, produce somnolencia. O bien cuando se inyecta glucosa en la circulación sanguínea de un gato hambriento en vigilia, se presenta una sincronización tanto en la corteza como en la derivación hipotalámica (73). Asimismo el sueño se puede considerar como la conducta consumativa que nos protege de la fatiga excesiva tanto en el aspecto mental como energético.

El sueño está íntimamente asociado a un descenso metabólico, que se expresa en una baja de la temperatura corporal. En este sentido, se ha identificado en una región hipotalámica de roedores y algunos primates, una estructura que gobierna el ritmo circádico; tanto de la temperatura como del sueño-vigilia. Esta estructura se le conoce como Núcleo SupraQuiasmático (NSQ). Si a una rata se le lesiona ó extirpa el NSQ, desaparece la ritmicidad de la vigilia-sueño, así como de la temperatura. Los datos con respecto a la actividad de descarga del NSQ en rata son algo contradictorios. Gross (1983) reporta que en animales anestesiados y en condiciones particulares de luz-obscuridad, el cenit se encuentra durante la fase activa y luego se sigue un amplio valle durante el periodo de reposo. Inouye & Kawamura (1979) reportaron lo contrario. En el humano, no se han llevado acabo registros directos, no obstante por experimentos de privación total del sueño, se ha visto que los picos de fatiga se dan entre 5 y 7 a.m. y los valles de alerta entre 5 y 6 p.m.. Otra característica importante que presenta el NSQ, es que por medio de colaterales de los nervios ópticos puede ajustar el ritmo a las condiciones de luz-obscuridad. Asimismo, se ha detectado en el NSQ el Péptido Intestinal Vasoactivo (PIV) en altas concentraciones. Este péptido facilita el comienzo del sueño en la rata. Además debido a que el ritmo sueño-vigilia se mantiene en las transecciones del tallo cerebral rostral, hace sospechar que el PIV ejerce su influencia en algún sitio por arriba del mesencéfalo. Es interesante señalar que la 5 HT, aumenta la liberación de PIV del Hipotálamo; aunque también se postula la participación de mecanismos colinérgicos. El NSQ también parece participar en la regulación circádica de las hormonas hipofisiarias, tanto durante el sueño como en la vigilia (65). En este sentido se ha observado que en la rata los esteroides adrenales tienen efectos hipnóticos (90).

Existen además relaciones anatómicas entre el Hipotálamo y otras regiones del sistema límbico, como el Septum, o el Hipocampo y por otro lado con la región preóptica. En particular el Hipocampo tiene una conexión hacia el Hipotálamo, que se conoce como Fórnix. Cuando se estimula a baja frecuencia el Fórnix del Hipocampo, se induce signos prehipnóticos. Asimismo la estimulación rápida del Septum en ratas, produce un bloqueo del ritmo theta hipocámpico que deteriora la memoria, mientras que la estimulación de frecuencia lenta produce lo contrario. De modo que el Hipotálamo, también está involucrado en los procesos mnémicos del inicio del sueño, así como del sueño MOR. Además por supuesto de los procesos emotivos a través de estas relaciones límbicas (65,44,73).

Otro proceso de inhibición sobre SARA, es el llevado a cabo por la corteza cerebral. Durante la extinción de reflejos condicionados se observa que el animal se duerme (107). Asimismo en zonas corticales donde antes se presentaban potenciales provocados por la señal de reforzamiento, se registran ondas sincronizadas. Además también se registran en el Sistema Talámico Difuso. Asimismo la estimulación a baja frecuencia en la región cortical, produce sueño. Así no solamente existe una conexión funcional entre el SARA y la corteza, sino existe una inervación recíproca que se le conoce como el sistema de retroalimentación cortico-retículo-cortical. Según Koella (1984), este sistema es capaz de estabilizar la irritabilidad de las redes corticales; tanto de todo un hemisferio como de zonas específicas dentro de ésta. Probablemente, este sea el mecanismo nervioso que subyace a la inducción del sueño en un ambiente aburrido.

También es posible no sólo la activación, sino la inhibición del SARA desde vías periféricas. Por ejemplo, la estimulación repetitiva de los nervios aferentes, es capaz de inducir sueño conductual y sincronización EEG. Esto se puede entender recordando la conexión entre estas vías y la FR, así como explicar en parte porqué la estimulación monótona induce sueño.

Otro neurotransmisor que participa en el sueño es el Ácido Gamma-Amino Butírico (GABA). Se ha probado que existen efectos sobre el sueño con la manipulación del metabolismo de GABA. Dependiendo de la dosis utilizada, el inhibidor no tóxico de la GABA transaminasa L-cicloserina, produce en ratas, conejos y gatos, efectos importantes y complejos sobre los dos tipos de sueño. Además se observó que estos efectos sobre el sueño, se correlacionan en el tiempo con esta elevación de concentración indirecta (127). La administración por 24 hrs de otro inhibidor de la GABA-transaminasa, produjo una supresión del sueño MOR (28). En conejos, las inyecciones de GABA intraventricular causan hipotermia, hipotonía y EEG sincronizado. En el gato, se ha medido que durante el sueño hay más GABA y menos glutamato en la corteza cerebral (118). En estos animales las perfusiones de GABA en el tálamo, incrementan el sueño, en particular el MOR, e inducen una inhibición de largo plazo de los potenciales relacionados con eventos somatosensoriales (61).

Así mismo, se han utilizado compuestos antagonistas de GABA como la Picrotoxina. Esta es capaz de decrementar el TTS en la rata (79,80). El agonista GABA-pentín incrementa los estados 3 y 4 del sueño humano, sin alterar los niveles de GH, 6 Prolactina (20). Otro agonista, el Muscimol, inyectado en el tercer ventrículo en la rata, produce después de un período de estimulación locomotora y desincronización EEG, una sedación conductual ó sueño acompañado por un incremento significativo en el voltaje total y en las frecuencias lentas (6). No obstante, en otro estudio cuando se administró sistémicamente este agonista, no demostró ningún efecto inductor ó sobre el mantenimiento del sueño (91). Sin embargo, el agonista IMA sí ha demostrado poseer propiedades sedativas como aumentar el TTS y el sueño NMOR (79).

Por otro lado se ha visto que drogas GABAérgicas como paraclorofenil GABA, reducen la presión arterial, causan bradicardia y baja en la frecuencia respiratoria; todos estos efectos se antagonizan con Picrotoxina (36).

Finalmente existe otro neurotransmisor que participa como inductor del sueño, la Adenosina. Sin embargo no se sabe a que nivel. La Adenosina participa en ambos tipos de sueño de forma dosis-dependiente. Una reducción importante en su concentración, incrementa el sueño delta mientras que una reducida refuerza el sueño paradójico (65).

#### SUEÑO MOR

Hasta ahora todas las investigaciones; tanto Neurofisiológicas como Neuroquímicas que se han realizado sobre este tipo de sueño, han ubicado a estos procesos únicamente a nivel del tallo cerebral; especialmente en la FR pontina. Mc Carley & Hobson (1975) propusieron primeramente a las células colinérgicas del Tegmento Pontino Central. No obstante, actualmente se postula que las neuronas colinérgicas del Tegmento Pontino Dorsolateral junto con las del Tegmento Pedúnculo Pontino, son las encargadas de controlar todos los eventos del SP. En la rata, estos son los mejores sitios para inducir SP con el agonista colinérgico Carbacol. Las lesiones extensas de esta región lo eliminan totalmente por 1 ó 2 semanas y cuando reaparece es breve, de menor frecuencia en los MOR y ondas PGO, así como sin atonia (150). Asimismo las microinyecciones de agonistas colinérgicos dentro de la FR pontina, producen la transición del SNMOR al SMOR, que incluyen casi todos los eventos tanto tónicos como fásicos. Especialmente los agonistas muscárinicos, acortan la latencia y aumentan su frecuencia. Asimismo, estos tratamientos también pueden inducir que tanto la desincronización cortical, los MOR, las ondas PGO, así como la atonia, se presenten en forma independiente del sueño paradójico. En cambio, el antagonista Atropina, suprime éste tipo de sueño en ratas y gatos (65).

Aunque los experimentos de decrementos pronunciados de la NA del cerebro anterior, no afectan profundamente al SP, la participación de las neuronas catecolaminérgicas no se puede descartar totalmente. Por ejemplo la aplicación de L-Dopa, restaura el SP después del tratamiento con Reserpina. La Reserpina vacía los almacenes celulares catecolaminérgicos y también produce, que algunos eventos fásicos se den independientemente de los tónicos; especialmente las ondas PGO. Además, la Yohmbina y el Piperoxano refuerzan los signos de SP, en gatos y ratas. Así como la reducción noradrenérgica con Clonidina, decrementa este tipo de sueño. Además, también es cierto que los inhibidores de la MAO suprimen este tipo de sueño (65,112).

Dado que el sueño paradójico tiene una naturaleza muy variada, es necesario revisar las estructuras y mecanismos involucrados en cada uno.

## EVENTOS TONICOS

### DESINCRONIZACIÓN CORTICAL

Vertes (1990) menciona que los estudios más recientes muestran que la FR Mesencefálica, es la principal fuente de la desincronización durante el sueño MOR; al igual que durante la vigilia. Señala que "las células de esta región descargan más rápidamente durante el SP, que durante la vigilia y con un ritmo menor durante el sueño sincronizado".

### RITMO THETA HIPOCAMPICO

Los primeros reportes demostraron que podía ser activado por estimulación sensorial, ó bien, por activación de la FR Mesencefálica. No obstante se fué haciendo cada vez más claro, que este ritmo se generaba más caudalmente en la FR ponto-bulbar; específicamente su principal generador es el Núcleo Reticular Pontis.Oralis (NRPO). En la rata también posiblemente participa el Núcleo Reticularis Pontis Caudalis (NRPC). Así los primeros resultados, se explican por la activación de las vías de ascenso de la FR. Como parte de esas vías de ascenso, está la rama vertical media del Septum, cuya estimulación a baja frecuencia también produce este ritmo. Asimismo, este ritmo se presenta en la vigilia con movimientos y durante todo el sueño MOR. En este sentido, se ha registrado que las células de estos núcleos pontino-reticulares, descargan en correlación a estos estados y principalmente, cuando el ritmo theta se hace más rápido. Por otro lado estos núcleos contienen neuronas colinérgicas ya que si se lesionan con ácido kainico, se elimina el ritmo de todos estos estados (150).

## ATONIA MUSCULAR

Los primeros estudios, indicaron que una área restringida del Tegmento Pontino Dorsolateral, era la zona que disparaba la atonía muscular del SP. Esta región se le conoce como Peri-LC; e incluye elementos de los NRPO y NRPC (150). Cuando se lesiona, se produce sueño MOR sin atonía. Los animales exhiben una gama de actividad que depende de la extensión de la lesión; van desde ligeros movimientos de las extremidades, hasta conductas complejas como la locomoción, orientación y búsqueda, ataque, etc. Esta manipulación experimental, se empezó a tomar como prueba indirecta que los animales tienen ensueños al igual que nosotros.

El mecanismo de inhibición muscular es como sigue: las neuronas catecolaminérgicas del peri-LC, excitan a las neuronas colinérgicas del bulbo ventromedial; las cuales a su vez, ejercen efectos inhibitorios sobre las motoneuronas de la médula espinal. La aplicación del agonista muscarínico Betanecol, es capaz de inducir signos como la reducción del tono muscular. Asimismo, participa en los efectos motoinhbitorios de estos núcleos, el neurotransmisor inhibitorio Glicina. Antagonistas de este neurotransmisor como la Estrignina, atenúan marcadamente los efectos hiperpolarizantes de la estimulación de los núcleos pontinos, sobre las motoneuronas lumbares (65). Estos núcleos se encuentra dentro de la zona medular inhibitoria conocida como de Magoun y Rhines. Esta región ejerce efectos depresivos generales, tanto sobre músculos extensores como flexores (150).

## EVENTOS FASICOS

### ESPASMOS MUSCULARES

Se propone que la FR ponto-bulbar, está directamente involucrada en la génesis de estos. Parece que las estructuras que controlan la atonía muscular, también participan en los eventos espásticos del SP. Por ejemplo, en la rata se menciona al NRPC así como también al NRPC (150). En éstos se ha medido que su nivel de descarga intensa, se asocia a los movimientos espásticos, es decir, cuando el ritmo theta se acelera. Así estos núcleos generan una actividad en dirección caudal y rostral simultáneamente.

### MOVIMIENTOS OCULARES RAPIDOS

Aunque la literatura respecto al control de los MOR por la FR pontina, durante la vigilia, es extensa, hay pocos reportes respecto a este control durante el sueño. Los estudios de registro unitario, han revelado que en gatos y monos, existe una compleja red neuronal que produce tales movimientos. Prieto-Huesca (1991) menciona al complejo de Núcleos Vestibulares. Vertes (1990) propone en particular a las células del Núcleo

Abduceno; éste si se ha visto que controla las neuronas oculomotoras, tanto en vigilia como durante el sueño paradójico.

#### ONDAS PGO

El área X de Sakai, región adyacente al LC, es donde se originan este tipo de ondas (150). De ahí se dirigen bilateralmente hacia los Cuerpos Geniculados Externos del Tálamo, para finalmente generar una actividad en la corteza occipital.

Se comentó previamente que el SMOR, es el sueño más profundo (por lo menos en los animales) debido a que se requieren estímulos muy intensos, ya sea sensoriales ó en la FR Mesencefálica, para despertar al sujeto; que cuando éste se encuentra en la fase más profunda del sueño NMOR, es decir, el sueño delta. Incluso, se ha visto que este tipo de estímulos menos intensos durante el sueño MOR, pueden inducir el cambio hacia el sueño sincronizado. No obstante Thompson (1967) menciona que cuando los animales están, ya sea en coma ó anestesiados, aparece en el EEG ondas sincronizadas, así como que bajo estos estados, es aún más difícil despertar al sujeto. ¿Cómo explicar ésta paradoja? El autor sugiere que la profundización del sueño durante el SP, es un mecanismo muy activo que se basa en el gran ritmo de descarga de las neuronas de la FR mesencefálica; éstas sirven como retenes para el flujo tanto aferente como eferente de la corteza. En cambio en los estados de coma, el mecanismo de deactivación en el cual las células se hallan menos activas que se reflejara en patrón sincronizado del EEG.

Hasta el momento se ha bosquejado acerca de las características y los mecanismos asociados al sueño, pero no se ha hablado de ¿Cuál es su ó sus funciones? Esto es muy importante para abordar más adelante en forma global, el problema del insomnio y sus medios de cura; ya que no sólo se debe de conocer sus causas, sino además sus consecuencias.

#### FUNCION DEL SUEÑO

Desde los filósofos racionalistas griegos y hasta nuestros días, el hombre común comenta que el dormir es necesario para descansar y recobrase del desgaste de la vigilia. Esta idea está muy sólidamente basada en nuestra experiencia sensible. Después de una buena noche de sueño, nos sentimos descansados y sobre todo despabilados. Así parece que los beneficios más obvios que trae el dormir son la restitución corporal, pero además la psíquica.

Los estudios de privación total y parcial del sueño en ratas, confirman lo vital que es el ahorro energético durante el sueño (114). Todas las ratas privadas totalmente del sueño murieron cuando más a los 32 días. Se fué registrando una debilidad progresiva, que se sumó a una pérdida de peso del 20% aproximadamente. Esta no fué imputable a deshidratación, malabsorción ó perturbaciones del metabolismo intermediario. La baja de peso se dió, no obstante, un incremento de hasta el 100% en el consumo de alimento. Aún con este incremento en la ingesta calórica no pudieron compensar el aumento al doble del gasto energético (sobre todo el destinado a la termoregulación). De modo que se midió un descenso en su temperatura, a partir de la segunda parte del experimento. Igualmente, se detectó un incremento en la NA plasmática, además de como era de esperarse por el descenso de la temperatura, un decremento en la Tiroxina.

Asimismo se producen los mismos síntomas de debilidad con la privación del sueño delta en ratas, exceptuando la declinación de la temperatura corporal hasta poco antes de morir. Así esta fase del sueño está asociada al ahorro energético por mecanismos que producen un descenso de la temperatura. Otro hecho que revela esta asociación, es que los roedores descienden ligeramente su temperatura cerebral y corporal y aumentan el sueño NMOR, en circunstancias que requieren ahorro energético como cuando desciende la temperatura ambiental y/o baja el alimento (50). También durante el sueño delta, tanto los signos vegetativos autonómicos como el consumo de oxígeno y glucosa (especialmente en el cerebro) así como el nivel de Tiroxina, están disminuidos más que en cualquier otro estado de vigilancia. Así mismo, durante el sueño delta se libera el máximo de Somatotropina, mientras que los corticosteroides caen a su nivel más bajo (104). De forma curiosa la suspensión de la privación, da lugar a un rebote muy débil.

En nuestra especie, la parte del sueño que se relaciona con el descenso del metabolismo oxidativo es asimismo muy importante para la sensación de descanso que proporciona el sueño y probablemente favorezca para que este se desarrolle normalmente. Así las personas que se quejan de que su sueño no es reparador, presentan altos niveles de hormonas catabólicas y mayor temperatura corporal, tanto en el día como en la noche. Oswald (1983) comenta que durante el sueño ocurre un cambio negativo en la tasa de utilización/producción de los fosfatos de alta energía. Asimismo el sueño favorece la síntesis de proteínas, así como los procesos mitóticos.

Con respecto al sueño MOR, también es muy probable que se relacione estrechamente al proceso restaurativo en la rata. Igualmente se presentan signos similares de debilidad, durante la privación de este tipo de sueño además del decremento de la temperatura corporal. La muerte se presentó relativamente después debido a que el descenso de la temperatura, produjo un cierto ahorro energético. Esto es en parte explicable si se piensa que el SP se asocia a la fase de ascenso de la temperatura. Tampoco se incrementó el sueño NMOR como mecanismo compensatorio; lo que muestra, que los procesos que cubren cada uno no son independientes. Existen otros hechos que hablan de la importancia del sueño MOR. La suspensión de la privación, produjo un rebote inmediato y grande que se asocia con una rápida recuperación de la debilidad. Además en estos animales, se requiere 25 veces la dosis humana del inhibidor MAO Paraglina, para suprimirlo de forma química.

Los estudios sobre la privación total del sueño en el humano, han mostrado un panorama distinto al de la rata. No se detecta debilitamiento, ni aumento en el gasto energético, ni descenso de la temperatura corporal, ni pérdida de peso; aunque sí se registra tanto en la privación total como en la del SP, un aumento de la ingesta alimenticia. Así mismo, tampoco se ha podido correlacionar el cansancio físico producido en la vigilia con un aumento del tiempo de dormir. Además, el sueño delta sí responde a la suspensión de su privación con un rebote inmediato de corta duración. Aunque la recuperación del SP se comporta en forma similar a como lo hace en la rata.

Ahora ¿Cómo se puede explicar la diferente vulnerabilidad desde punto de vista del metabolismo energético, entre la rata y nuestra especie, ante la falta de sueño ?

Según Horne (1988), el sueño en los pequeños mamíferos como la rata, es la única conducta que inmoviliza al animal y le permite además, tanto ahorrar energía como la restitución celular. En estos animales, no existe una vigilia relajada ó actividad contemplatoria como en otros, cuya estructura cerebral es relativamente mayor ó su modo de vida se los permite. Por ejemplo, los depredadores ó los que se encuentran en sitios seguros. Además los organismos pequeños, debido a su gran superficie corporal en relación a su volumen, tienen una gran pérdida de calor. Debido a esto, necesitan acelerar enormemente

su metabolismo y generar calor para compensar esta pérdida; ésto lo consiguen ingiriendo grandes cantidades de alimento. Por ejemplo, un ratón come 17 veces más que un humano comparando sus masas corporales. Así pues, ocupan casi la totalidad de su tiempo de vigilia en buscar alimento suficiente. Aunado a ésto, el gasto energético de sus movimientos es mayor que en los animales más corpulentos. Si a esto se le agrega que estos animales tienen que soportar una enorme presión depredatoria, entonces se puede comprender que no pueden dedicar todo el tiempo que quisieran a forrajear y deben ahorrar al máximo su energía.

En este sentido en términos cuantitativos, una rata es 6 veces más vulnerable a la pérdida de calor que un humano, tienen por tanto aproximadamente 4 veces más gasto energético que nosotros, gran parte destinado a la termoregulación. Se entiende que si el sueño es el único mecanismo que le permite bajar su gasto energético, éste sea muy importante y por tanto este roedor duerma 1.7 veces más que nosotros. En cambio en nuestra especie, cuyo gasto energético es menor y que además ha desarrollado la capacidad de relajarse durante la vigilia; la dependencia con respecto al papel restaurador del sueño sería menor. Con estos datos Rechtschaffen et al (1989), argumentan que dada estas diferencias específicas, los efectos de la privación del sueño se deben presentar más rápido en las ratas que en nuestra especie. Si a esto se le agrega, que la mayoría de los estudios en humanos duran 5 días ó menos; este tiempo no es suficiente para que se observen los síntomas. Extrapolando los datos, se calcula que sólo el record humano de 11 días, ha progresado más allá de un octavo del tiempo de sobrevivencia para las ratas. Tiempo en el cual, estas raramente muestran signos fisiológicos.

Por otro lado, si bien la privación total del sueño por algunos días no parece afectar el metabolismo energético humano; ésta produce en algunos sujetos, importantes cambios psíquicos. Se presentan merma en sus facultades de percepción, atención, concentración, así como sobre el control locomotor. Además se vuelven irritable ó depresivos; e incluso algunos, presentan alucinaciones y paranoias, a lo cual se le da el nombre de Psicosis de Privación del Sueño. Todos estos síntomas desde los más leves hasta la psicosis, sin embargo, se alivian despues de dormir. Por el contrario, en las ratas Rechtschaffen et al (1989) opinan que: "no hay evidencia definitiva que la función cerebral se daña con la privación del sueño". Horne (1984) propone que el cerebro es incapaz de relajarse fuera del sueño y requiere de éste, para su buen funcionamiento. La mayor masa de nuestro cerebro, junto con la complejidad de sus funciones en comparación con el de un roedor, quizá nos hace más vulnerables en el sentido psíquico, a la falta de sueño.

Los trabajos de privación del sueño paradójico en el humano, dan resultados algo diferentes dependiendo del tipo de sujeto donde se efectuen. En el caso de los narcolépticos, cuyos paroxismos de sueño se identifican con episodios de sueño MOR, se utilizan las drogas inhibidoras de MAO, como medida terapéutica para suprimir éste e incrementar el sueño NMOR. Así se ha

conseguido suprimir la aparición del SP por más de un año, sin que los pacientes muestren algún tipo de síntoma por ello. ¿Quiere eso decir que el SP no cumple ninguna función en el humano? Probablemente no. En este tipo de pacientes, el sueño MOR se presenta de modo anormal. En sujetos normales, la privación parece demostrar que el SP participa en la actividad cerebral a corto plazo. Se reporta un refuerzo en los potenciales provocados, intensificación de las fantasías, alivio de la depresión endógena, al igual que efectos adversos sobre memoria y aprendizaje. Así mismo se reportan efectos centrales en los animales, como: decremento en el umbral de las crisis convulsivas, en el umbral de respuesta a la autoestimulación intra-craneal, y un aumento en la conducta sexual y agresiva. Estos resultados muestran que el SP, sirve también como un inhibidor de una excesiva excitación cerebral (65).

No obstante, Horne (1984) cree que el sueño delta está más involucrado y que estos resultados, son producto de artefactos metodológicos. El se basa en que el trabajo intelectual intenso, aumenta este tipo de sueño y no el SP. Por ejemplo, los estudiantes en épocas previas a exámenes tenían 4 % más de sueño delta que en períodos posteriores, mientras que el SP no aumentó. Además propone que los primeros tres ciclos del sueño humano, son esenciales para ello; incluyendo al sueño delta y el sueño MOR. El restante, cumpliría una función opcional como una conducta instintiva adaptada para las horas de inactividad. Este sueño opcional, estaría ocupado por el remanente de sueño MOR y el estado 2 del sueño NMOR.

Con respecto a ésta actividad central, generalmente se asocia al SMOR, con la consolidación de la memoria relacionada al ritmo theta del hipocampo. En experimentos de extirpación de los lóbulos temporales; particularmente del hipocampo, se provocan graves deficiencias de la memoria. Así mismo, cuando se estimula eléctricamente el Septum y se bloquea el ritmo theta, se producen trastornos similares (73). De modo, que el ritmo theta que se produce durante el sueño MOR lo mismo que durante la vigilia con movimientos, debe ser importante en el almacenamiento de datos en la corteza.

Otras funciones que se le han atribuido al SP son: maduración neuronal, control oculomotor, restauración y mantenimiento de los niveles de catecolaminas y estimulación cerebral. Es interesante comentar, que los estudios de sueños en animales como el delfín y el equidna, han revelado que no poseen sueño MOR (100). Estos animales son una interrogante para quienes atribuyen una ó varias funciones al SP. Se cree que la atonía del MOR, lo hace incompatible con la vida acuática de estos animales.

Finalmente hay que señalar que gran parte de las teorías sobre la función del sueño mas bien han tratado de la función de las ensoñaciones (50), no sólo dese el campo neurofisiológico (25) sino desde luego psicológico (77).

Revisando todo lo anterior, se deduce que aquellas personas que se quejan de trastornos del sueño, se les debe de tomar en serio. Esta actitud infortunadamente, no es todavía común entre los médicos. La causa de ello no creo que radique en indolencia, sino más bien en desconocimiento y ojalá esta tesis contribuya a que cambien un poco las cosas.

## EL SUEÑO PATOLÓGICO

El sueño también presenta diversas alteraciones patológicas. La más conocida es el insomnio. Quienes no lo hayan padecido pueden subestimarlos. Sin embargo los insomnes se quejan amargamente de no haber dormido lo suficiente y se preocupan mucho por las consecuencias que esta deficiencia pueda traer sobre su salud. Asimismo por la noche el mundo del insomne se nubla y deforma, se vive un sentimiento de soledad, de envidia por los que reposan, de tiempo perdido, incluso de culpa moral. Si se suma a éste mal rato nocturno que durante el día se sienten cansados, torpes, irritables y por supuesto somnolientos, entonces los veremos con más consideración.

El insomnio se puede dividir en crónico y agudo. Esta división es importante, porque probablemente involucre diferentes mecanismos y por tanto tratamientos. El insomnio crónico generalmente lo sufren personas de edad avanzada y debido, muy probablemente, a que forma parte de los cambios degenerativos de la vejez, es irreversible. En cambio el insomnio situacional, pueda ser debido a crisis emocionales; ya sea de angustia ó depresión, que una vez que se superan el sueño retorna. Claro está, que si estas crisis se vuelven crónicas, el insomnio continuará. De hecho, la mayoría de las enfermedades mentales acarrear como síntoma los trastornos de sueño. Así mismo el insomnio agudo, también puede ser motivado por desajustes en el reloj circádico del ciclo sueño-vigilia.

El uso del polisomnograma, permite hoy en día saber exactamente cuánto tiempo y cómo duerme alguien. No obstante estos estudios muchas veces, no aclaran suficientemente bien el problema del insomnio. Por ejemplo, revelan que algunos insomnes duermen más de lo que creen (sobre todo los hombres), aunque sin embargo, lo hacen algo menos que los normales. Así mismo, la diferencia en la arquitectura del sueño normal y el patológico en algunos casos no es muy clara. Algunas personas no se quejan de falta de sueño, a pesar de que el aparato mostró que su sueño es breve e interrumpido, mientras que algunos insomnes tienen un sueño largo e ininterrumpido (104). Otro ejemplo es aquel de estudios que no pudieron hallar una correlación positiva entre cantidad de sueño delta y calidad de sueño; aunque otros estudios mencionan que los insomnes tienen un porcentaje de sueño de ondas lentas bajo (2). Es común que se refiera al sueño delta como el sueño reparador, debido a la liberación de GH y al hecho de que inmediatamente después de la privación del sueño, éste se recupera (150). Así mismo, la duración de la fase delta dura lo mismo en durmientes breves y prolongados, aunque en los primeros se alcance más rápidamente. Por esta falta de consistencia, muchos pacientes que se someten a tratamiento en las clínicas de sueño en E.U., regresan a su casa con un diagnóstico de seudoinsomnio. Estos no cubren los diversos criterios sintomáticos del insomnio, como son: más de una hora en conciliar el sueño, que se despierten más de cinco veces a lo largo de la

noche y no vuelvan a dormirse hasta pasada media hora como mínimo y finalmente, que no puedan dormir más de seis horas y media. Así mismo esta falta de delimitación precisa de la entidad patológica del insomnio, ha hecho que alguna literatura dirigida a médicos simplemente enuncie que el insomne es aquel paciente que se define como tal, quejándose que su sueño es demasiado corto, que demora en llegar ó que no es lo suficientemente reparador, así como que al otro día presenta síntomas diurnos como somnolencia, astenia, irritabilidad, ansiedad, disforia y trastornos nmésicos y psicomotrices (2).

Si bien no puede descartarse la posibilidad de que algunos pacientes sobrestimen sus trastornos de sueño, las discrepancias que se acaban de presentar, dejan la duda de la utilidad del somnograma como herramienta de diagnóstico definitivo. Sin embargo éste aparato efectivamente ha mostrado algunas pistas. De acuerdo a Spiegel (1981), la calidad subjetiva del sueño profundo, tranquilo y constante en pacientes de edad avanzada, se correlaciona bien con menos de tiempo de vigilia en el segundo tercio de la noche, más sueño delta en el primer tercio y poco tiempo de fase 1. Además, se halló una relación significativa entre la duración del sueño MOR y la calidad del sueño, en las mujeres. Las buenas noches contenían significativamente gran cantidad de segmentos de SP. En los hombres, las malas noches se caracterizaban por muchos cambios de fase en el sueño NMOR, además de carecer de las características mencionadas anteriormente. En general los insomnes tienden a tener menos fases paradójicas que los sanos, más cambios de fases en el sueño NMOR y algo muy importante es que hay más variabilidad en el poliosomnograma de noche a noche, con lo cual su sueño es menos predecible.

No se ha podido correlacionar el insomnio, con ninguna afección orgánica particular. Sin embargo desde el punto de vista psicológico, se ha observado que la mayoría de las enfermedades mentales están acompañadas de trastornos de sueño y por tanto su desaparición, es un buen indicador de mejoría. Por ejemplo los esquizofrénicos presentan insomnio de sueño MOR. Además se ha observado (29), que gran cantidad de angustia se asocia con dificultad para dormir, así mismo está el caso del insomnio por depresión endógena. Estos enfermos no tienen dificultad para conciliar el sueño al irse a la cama, pero después, sus despertares se hacen más frecuentes hasta que ya no pueden dormir. Estos despertares precoces, denotan una perturbación más importante que la sufrida por los ansiosos; ya que puede ser un signo precursor de la psicosis. En el insomnio depresivo, la fase MOR más prolongada, se da al inicio de la noche y luego se va acortando; este comportamiento es inverso al normal. Otros estudios, sin embargo, no mencionan ninguna correlación clara entre trastornos psicológicos e insomnio (132).

Sin embargo existen enfoques que han aportados otros elementos al problema. Por ejemplo Monroe (1967) estudió dos grupos de adultos que se consideraban buenos y malos durmientes. Encontró que aunque los resultados EEG eran similares para ambos

grupos la temperatura de los insomnes era significativamente alta sugiriendo una alta tasa catabólica durante el sueño. Además, Johns et al (1971) encontraron altos niveles de corticoesteroides en orina día y noche entre estos pacientes. Estos estudios confirman que el sueño de los insomnes, no está asociado a un proceso suficientemente reparador. Tomando en consideración lo anterior e invirtiendo las cosas, bien pudiera ser, que en los casos donde se detectan anomalías en la arquitectura del sueño; éstas sean secundarias a una falla en el metabolismo.

El insomnio, ó siendo exactos la hiposomnía (ya que la carencia absoluta del sueño hasta ahora no se ha podido constatar), es sólo una de las entidades patológicas del sueño. Existen otras que afectan al sueño como tal, ó bien están asociadas a él. En el primer caso tenemos además del insomnio, a la hipersomnía ó exceso de sueño y a la narcolepsia ó accesos repentinos e irreprimibles de sueño. Como parasomias están: las apneas ó paros respiratorios durante el sueño, el sonambulismo, la enuresis ó la relajación del esfínter uretral al dormir, el somniloquio ó hablar dormido, las mioclónias ó movimientos súbitos de diverso y finalmente las pesadillas y los terrores nocturnos.

Por otro lado sólo hasta fechas recientes y principalmente en países del llamado "primer mundo", el insomnio, ha recibido más atención por parte de la ciencia médica. Por ejemplo en E.U. en los últimos años, se han creado 30 clínicas especializadas en la patología del sueño. Asimismo a nivel mundial, la investigación de la patología del sueño es la línea que actualmente tiene más desarrollo (50). En México, ya se empiezan a crear este tipo de centros por ejemplo el Instituto Mexicano de Psiquiatría y el Instituto Nacional de Neurología, cuentan con laboratorios clínicos especializados en la investigación del tema.

Sin embargo en nuestro país existen pocos datos epidemiológicos al respecto. Tapia et al (1974) mencionan que el 15 % de los niños atendidos por los servicios de higiene mental en el Distrito Sanitario I del D.F., presentan alteraciones del sueño; principalmente el sonambulismo y la enuresis. El porcentaje respecto a este última parasomía aumenta, si se toma en cuenta a la que ésta asociada a la deficiencia mental. Además, los trastornos del sueño se encuentran en 1.45 % de los niños enfermos mentales y en 0.70 % de los que sufren trastornos neurológicos. Si se incluyen a los adultos, los trastornos del sueño ocupan el tercer lugar en la relevancia dentro de las entidades psiquiátricas. Asimismo de 225 familias, el 32.84 % de los sujetos menores de 18 años refirieron tener ó haber tenido alteraciones del sueño, (aunque dentro de estas no se tomó en cuenta el insomnio) siendo la más frecuente la somniloquia. Además se concentraron en aquellos sujetos de la consulta psiquiátrica. En un estudio realizado por Caraveo et al (1975) en una empresa, se detectó que de 80 sujetos 16 presentaron insomnio.

No obstante según De la Fuente (1982) "la prevalencia de los datos epidemiológicos de los trastornos mentales en nuestro país, no difiere del de otros países". Así pues se puede esperar como se muestra a continuación, que exista un porcentaje considerable de pacientes con trastornos del sueño. En E.U. las indagaciones han revelado que gran cantidad de personas en diversas etapas de su vida, se quejan de alteraciones del sueño. Se calcula que un tercio de Norteamericanos padece insomnio y para el 6 % de ellos, es un problema tan grave y permanente, que los obliga a recurrir al médico. Algunas estadísticas en países Europeos, reportan que el 13.4% de la población padece de insomnio. Este se presenta más entre las mujeres de edad avanzada (152).

#### TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL INSOMNIO

Los médicos de todas las épocas han utilizados remedios para la cura del insomnio. En la antigüedad se utilizaba el Laúdano, las bebidas alcohólicas, el Opio, la Belladona y la Rauwolfia, ó bien hierbas menos tóxicas como la Valeriana, el Cratego, la Pasiflora, ó el Espino, pero cuya efectividad no ha sido plenamente demostrada. Incluso en la composición de numerosas infusiones a base de este tipo de plantas, el fabricante agrega algunas veces unos centigramos de hipnóticos probados como el Fenobarbital. Así unas por tóxicas otras por inócuas pero inefectivas, ambas categorías de remedios antiguos no se han heredado como parte de la Farmacopea Moderna. Sin embargo, en un país como el nuestro, donde coexisten el pasado y el presente; el uso de algunas de estas hierbas y otras más no ha caído en el olvido.

El primer agente sintético introducido como sedante y luego como somnífero, fué el Bromuro en 1864. Otros sedantes utilizados ampliamente antes de nuestro siglo fueron: el Hidrato de Cloral, el Paraldehído, el Uretano y el Sulfonal. Ya en nuestro siglo, fueron introducidos los primeros Barbitúricos como el Barbital y luego el Fenobarbital; actualmente este último, dado su prolongado tiempo de acción se le utiliza preferentemente como anticonvulsivo. Así sólo aquellos que se eliminan más rápidamente como el Secobarbital y el Amobarbital, se siguen utilizando como hipnóticos (aunque el Tiopental cuya eliminación es muy rápida, está reservado para anestesiología). Sin embargo su efecto depresor es tan profundo, que el sujeto no puede mantenerse despierto aunque lo quiera. El sueño que provocan los barbitúricos está muy lejos de parecerse al sueño natural. Su arquitectura es totalmente desordenada, a tal punto que algunos especialistas lo emparentan más con el coma que con el sueño.

Además como efectos adversos, inducen al hígado para que produzca enzimas que las degraden, provocando una rápida habituación que ha degenerado en muchas farmacodependencias con

síndrome de abstinencia, parecido al delirium alcohólico. Así mismo, provocan depresión respiratoria que puede ser mortal en una sobredosis. Estos dos hechos, hacen digno de considerarse a los barbitúricos como hipnóticos de uso prolongado.

La Metacualona lanzada al mercado en 1969, fué una solución interesante para substituir a los barbitúricos, en la medida de que no modifica mucho la arquitectura del sueño, sobre todo el sueño MOR. No obstante lo anterior, el reemplazo de estos compuestos como sedativos-hipnóticos, se ha dado preferentemente por las más seguras Benzodiazepinas. Este se comenzó a gestar durante el tiempo de la investigación farmacológica de los Barbitúricos. Entonces se pensó en la conveniencia de separar los efectos sedantes-hipnóticos, de los efectos anticonvulsivos. De esta forma, se desarrollaron fármacos más selectivos como la Fenitoína y la Trimetadiona como anticonvulsivos y la Clorpromazina y el Meprobamato como sedantes. Esto junto a los efectos adversos de los barbitúricos, abrieron el camino para la síntesis del Clorodiazepóxido por Sternbach en 1957, así como el posterior descubrimiento del perfil farmacológico único de este compuesto por Rall (113).

#### BENZODIAZEPINAS

El Clorodiazepóxido fué la primera Benzodiazepina (BZD) de uso clínico (113). Desde entonces han venido imponiéndose a los barbitúricos en proporción de tres a uno. En primer lugar, porque su dosis de seguridad es muy alta. Los casos de intoxicaciones por BZD son muy raros, sólo se sabe de dos intentos exitosos de suicidio y se ha llegado a sobrevivir después de la ingestión de 200 pastillas. En este sentido, aunque no están exentas totalmente de cualidades de depresión respiratoria; éstos sólo se refieren a casos particulares. No obstante, provocan una adicción variable; aunque lo hacen por otros medios no suficientemente claros y distintos a la inducción enzimática. Las BZD son hoy en día, las drogas psicotrópicas más prescrites. En 1983, había 23 diferentes productos benzodiazepínicos en todo el mercado. En E.U. se prescriben anualmente  $3,000 \times 10^6$  de dosis, de tal forma que el 15 % de los habitantes ha tomado alguna vez una BZD (152). En nuestro país en 1987, se vendían 15 tipos de BZD, la mayoría de ellas como ansiolíticas e hipnóticas; aunque también se recomendaban como anticonvulsivas, antiespasmódicas e incluso como inductoras de la anestesia quirúrgica. También el conocimiento acerca de su mecanismo de acción, es mayor que en el caso de los neurólépticos ó los antidepresivos.

El nombre de Benzodiazepinas es una alusión a su estructura química. Estas consisten en un anillo insaturado de siete enlaces (EPIN), que muestra en dos lugares (DI) átomos de nitrógeno nombrados con una terminología arcaica (AZOT), al que se le agrega un anillo de benceno (BENZO) ( Fig. 3 ).

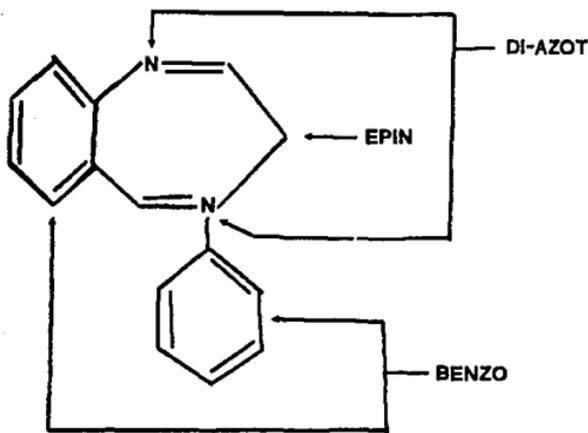


Figura 3. Estructura Química General de las Benzodiazepinas.

Poseen en general cuatro acciones farmacológicas distintas: ansiolítica, anticonvulsiva, relajante muscular y sedativa-hipnótica (128). Rall (1990) menciona así mismo la amnesia anterógrada, es decir, que provocan olvido posterior a la ingestión. Además en el caso del Alprazolam, propiedades antidepressivas. Las cualidades anestésicas de las BZD, sólo se han podido observar en animales. En los humanos sólo se observa una anestesia transitoria, después de la aplicación intravenosa. De hecho, se piensa que más que anestesia verdadera, el sujeto olvida los hechos posteriores a la aplicación de las BZD y eso crea la ilusión de esta. Así pues, con las BZD no se puede lograr una relajación suficiente para cirugía. Así mismo, no obstante experimentalmente algunas BZD inhiben la actividad convulsiva inducida por el Pentilentriazol ó la Picrotoxina, así como las convulsiones féticas en el Babuino ó por síndrome de abstinencia de etanol; en el hombre, no se usan como anticonvulsivas debido a que el desarrollo de la tolerancia para este efecto no permite su uso prolongado. Sin embargo de acuerdo a Richens (1983), la inyección intravenosa de Diazepam, sigue siendo el tratamiento de primera elección en los casos de ataques epilépticos por su efectividad de entre el 75% al 93%, dependiendo del estatus epiléptico. Este mismo compuesto produce hipotermia en la rata (105). A nivel periférico, sólo se reporta la vasodilatación coronaria después de la administración intravenosa de ciertas BZD, así como el bloqueo neuromuscular a dosis muy elevadas (113).

Han sido expresamente desarrollados como hipnóticos 6 inductores del sueño, las siguientes sustancias: Flurazepam, Nitrazepam, Estazolam, Flunirazepam, Lormetazepam, Temazepam, Triazolam, y Midazolam. Los reportes de los pacientes que usan estos inductores del sueño, indican que éste ha mejorado en aspectos como el tiempo de adormecimiento inicial (latencia del sueño), así como se reducen las interrupciones del sueño a lo largo de la noche. Este también es un grave problema de algunos insomnes ya que se pueden despertar hasta en trece ocasiones por noche (124). Como ejemplo de esta mejoría está, que el Estazolam a dosis diaria de 2 mg, logra reducir estas interrupciones al 50 %, así como durante estas, el paciente reasume más rápidamente el sueño. Como consecuencia de esta reducción en el tiempo de vigilia, aumenta el tiempo de sueño. Algunos insomnes duermen menos de 5 horas por noche, no obstante, permanecen más de ocho horas en cama. La opinión de los pacientes al día siguiente de la toma de las BZD son muy favorables; hablan de que su sueño fue suficiente, profundo y reparador. Estos estudios de opinión, se han contrastado con la toma de placebos (prueba doble ciega) y han mostrado un efecto real de las BZD (104).

Desde el punto de vista del EEG, el sueño inducido por estos compuestos, es también algo diferente del natural. Roth et al (1981) mencionan que dependiendo de su dosis, tienen efectos en todas las fases el sueño. Al igual que otros hipnóticos-sedantes, decrecientan el sueño MOR, así como también decrecientan las fases I, III y IV. En especial, la reducción del sueño delta es muy considerable comparada con otras sustancias psicotrópicas. Por el contrario, aumenta la cantidad de husos de sueño y refuerza la gama entre 8 y 13 hz (143). También retrasan la aparición de los episodios de SP; éste retraso se observa también en todas aquellas drogas que modifican la transmisión monoaminérgica (8).

La acción ansiolítica (sedativa) de las BZD también favorece el comienzo del sueño. Gran cantidad de angustia se asocia con dificultad de conciliar el sueño. Spiegel (1981) encontró una correlación entre hombres altamente neuróticos y dificultad para dormirse.

Es importante señalar que todas las BZD 1-4 (se les dice así porque los átomos de nitrógeno ocupan esas posiciones en el anillo heterocíclico) presentan el mismo amplio perfil de actividad farmacológica, incluyendo la ansiolítica, la sedativa-hipnótica, anticonvulsiva y relajante muscular, mientras que se ha descubierto que las BZD 1-5 despliegan una separación más amplia de las propiedades sedantes, de las del deterioro de la coordinación motora; esto debido a que se les asocia con una relativa carencia de actividad relajante muscular (116). Por ejemplo, el Clobazam a dosis de 20 mg no perjudicó el rendimiento en las pruebas psicomotoras y de habilidad para conducir (49). Así mismo, estos compuestos si bien han mostrado efectos hipnóticos positivos, tanto subjetivos como objetivos, estos no son muy marcados (62,103). Además no sólo muestran ser efectivos

ansiolíticos, sino también que su índice terapéutico anticonvulsivo es superior a las BZD 1-4 (144).

Además de poseer diferencias en sus estructuras químicas, las BZD son diferentes en sus propiedades farmacocinéticas, es decir, difieren en su tasa de absorción y distribución, la ruta metabólica, la presencia ó ausencia de metabolitos activos y por tanto en la duración de la vida media plasmática del componente activo. Todos estos factores son importantes en la terapéutica. Por ejemplo, en el caso del insomnio algunas BZD como el Flurazepam, tienen metabolitos activos cuya vida media en plasma es de 65 hr (116). Esto provoca que al día siguiente el paciente todavía se sienta bajo el efecto de la droga. Además si a la siguiente noche se ingiere otra dosis; esta se acumula a la de la noche anterior. Esto da lugar en un tratamiento de dosis repetidas, a una acumulación de 4 a 6 veces la cantidad que se encuentra después de una dosis simple. Skolnick et al (1981) sugieren que esto es la causa de los deterioros en la actividad diurna asociados a la terapéutica de Flurazepam, así como a otras BZD de vida media prolongada. Por ejemplo, dosis repetidas de 30 mg de Flurazepam perjudican significativamente la habilidad para el control de la posición lateral de un vehículo automotor. Este efecto indeseable, ha guiado a la síntesis y producción de BZD con vidas medias más cortas. Por ejemplo, el Triazolam tiene una vida media de 2.2 hr ó el Midazolam entre 1.3 a 3.1 hr. (116). Con esto se busca un medicamento que induzca el sueño, pero que a la mañana siguiente se haya eliminado totalmente y permita realizar las actividades normalmente. Infortunadamente se reporta (104) que con este tipo de medicamentos, ocurre un "rebote" de angustia a la mañana siguiente, así como el síndrome del retiro es más agudo con este tipo de BZD. Este se caracteriza por angustia, insomnio, pesadillas y propensión a las crisis convulsivas, Irónicamente, la única BZD que no presenta estos problemas es el Flurazepam (104) Así pues, si bien las BZD son drogas de gran ayuda; todavía no se ha sintetizado una carente de efectos indeseables. Una alternativa 'más natural', pudiera ser la utilización de las sustancias endógenas que el cuerpo utiliza para promover y regular el sueño. No obstante, la industria farmacéutica tiene algunas reservas al respecto. Entre ellas, no desea sacar del mercado los hipnóticos tradicionales para que no compitan con estas nuevas drogas. Mas aún, la patente de este tipo de productos no es fácil; por lo que se vuelve una inversión riesgosa, así como para algunas, su vía de administración es inyectada, lo cual impediría la generalización de su consumo (152).

Desde hace algún tiempo, el Laboratorio del Sueño del IIB de la UNAM, ha venido colaborando en trabajos de investigación con el Instituto de Química, así como con el Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina de esta misma Universidad. En colaboración, el Instituto de Química sintetiza nuevos compuestos, el Laboratorio del Sueño los evalúa en modelos animales como posibles hipnóticos, así como se realiza la evaluación farmacológica por el depto. correspondiente (4),(5).

Recientemente fué sintetizada un derivado 1-5 BZD, el BROMOFENIL-DIHI-DRO-2H-1,5-BENZODIAZEPINA-2-TIONA (Figura 4 ).

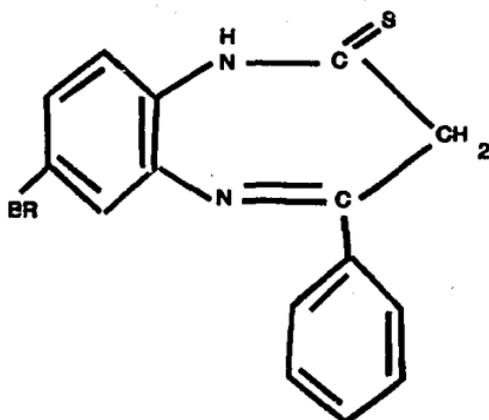


Figura 4. Estructura Química del derivado 1-5 Benzodiazepínico.

Este tipo de compuesto es muy parecido al Clobazam y al Triflubazam, compuestos que se usan en la terapia ansiolítica y cuya propiedad novedosa, ya se mencionó, es su carencia relativa de daños psicomotores a dosis repetidas. Estos compuestos, han mostrado algún efecto hipnótico. Igualmente, otros dos derivados 1-5 BZD probados en el Laboratorio del Sueño, a saber: el 7-(p-Bromofenil)-8-Fenoxi-1,5-Benzo-3-aza-2-nonem y un derivado clorado de la 8 Lactama 1,5-Benzodiazepina, han mostrado propiedades hipnóticas en la rata, como reducción de la latencia y disminución del tiempo de vigilia. Además, exhiben un significativo aumento en el sueño paradójico.

#### HIPOTESIS

"SI LAS 1-5 BENZODIAZEPINAS SON FARMACOS QUE TIENEN EFECTOS ANSIOLITICOS AUNQUE TAMBIEN PROMOTORES DEL SUEÑO, LA APLICACION DE UNA DOSIS DE UN DERIVADO DE ESTOS COMPUESTOS A LA RATA DE LABORATORIO FAVORECERA LOS PROCESOS HIPNOTICOS DE ESTA"

#### OBJETIVO

Evaluar los efectos de una dosis única de **BROMOFENIL-DIHIDRO-2H-1,5-BENZODIAZEPINA-2-TIOMA** sobre la arquitectura del ciclo sueño-vigilia; por medio de la técnica del registro polisomnográfico en la rata albina de laboratorio variedad Wistar.

## METODOLOGIA

### I SINTESIS DEL BROMOFENIL-1,3-DIHIIDRO-2H-1,5-BENZODIAZEPINA-2-TIONA.

La síntesis del compuesto se realizó mediante la siguiente reacción:

1.-Se mezcló 0.01 mol de 3,3-dimercapto-1-aril-2-propen-1-ona con 1.08 g. (0.01 mol) de orto-fenildiamina en 40 ml. de xileno. La mezcla se calentó a 100-110 °C durante 2 h. Se congeló en nitrógeno líquido y se colectaron los cristales, se lavaron con éter de petróleo, se secaron y se lavaron con agua. El producto crudo se recristalizó.

Una vez sintetizado el compuesto se disolvió en propilenglicol a una concentración de 0.4 g/ml. y se almacenó en la oscuridad.

### II MUESTRA

Se utilizaron ocho ratas machos, albinas, adultas de la variedad Wistar criadas en el Bioterio del IIB. Los animales pesaron entre 290 y 480 g.

### III IMPLANTE CRONICO DE ELECTRODOS

A continuación se describe el proceso de implantación:

-Los animales se anestesiaron con Pentobarbital Sódico (Anestosal) a una dosis de 50 mg./Kg. I.P.

-Se rasuró la parte superior de la cabeza, desde la zona por delante de los ojos, hasta la nuca y posteriormente se hizo una sola incisión con el bisturí a lo largo del eje longitudinal del cráneo sobre la zona libre de pelo. Después, se jaló la piel hacia los extremos y con el mismo bisturí se raspó sobre el hueso craneal para eliminar totalmente los residuos de membranas todavía adheridas.

-Posteriormente, se hicieron 6 trepanaciones en el cráneo de 1 mm. de diámetro. Las locaciones de las perforaciones, se hicieron en base a la sutura Sagital. La cual se encuentra sobre la zona interhemisférica de modo que perforando a ambos lados es posible situarse sobre ambos hemisferios; y sobre el Bregma, que se halla transversalmente sobre la mitad del cerebro. Se cuidó de que la fresa, sólo perforara el hueso craneal y las membranas que cubren al cerebro; dos perforaciones estuvieron 2 mm por delante de

Bregma y 2 mm a cada lado de la sutura Sagital, las otras dos, 2 mm por detrás de Bregma y a ambos lados de la Sagital. Otra perforación más, tuvo lugar sobre el hueso supraorbital y la última, sobre el hueso nasal ( Figura 5 ).

-Se introdujo un electrodo de acero inoxidable en cada trepanación, siguiendo un orden previamente establecido. Los electrodos estaban soldados a cables conductores aislados de cobre y estos a su vez, se encontraban soldados a un microconector plástico de 8 entradas.

-Finalizada la colocación de los electrodos, se engancharon dos electrodos de cobre no aislados en cada lado de los fascículos musculares de la nuca para el registro del EMG. No obstante los músculos estaban enganchados no se bloqueó la contracción y el animal pudo mover la cabeza en las direcciones naturales. Igualmente, estos electrodos estaban soldados al conector.

-Al final, se fijó el dispositivo de registro al hueso craneal con cemento líquido odontológico.

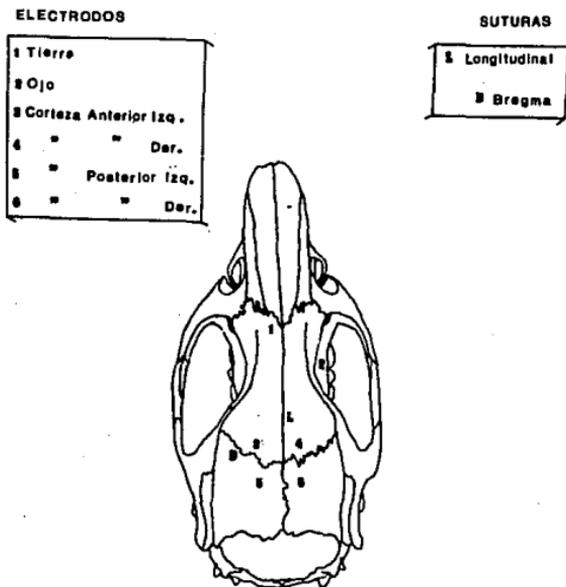


Figura 5. Localización de las trepanaciones para el registro EEG en el cráneo de la rata de laboratorio.

Después de una semana de recuperación post-operatoria, las ratas se colocaron en las cámaras de registro-observación durante dos días para su habiatuación. A lo largo de este periodo, al igual que durante los días de registro; a todos los animales se les proporcionó, tanto agua como alimento peletizado, *ad libitum*. Así mismo, se mantuvo un fotoperiodo de 12 h. de luz y 12 de oscuridad.

## V. REGISTRO

Se registró 10 h continuas de 9 am a 7 pm. El primer día, se tomó el registro control y al siguiente el experimental inmediatamente después de la administración de 0.9 mg I.P. del derivado 1-5 Benzodiazepínico. La señales se captaron mediante un polígrafo marca Grass; modelo 111 D de 8 canales. Los registros se realizaron a una velocidad del papel de 3mm/seg. ó 12 mm/seg.

## VI IDENTIFICACION Y MEDICION DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA

Una vez terminados los registros, se procedió a identificar y medir la duración de los estados de vigilancia: VIGILIA, SUEÑO LENTO y SUEÑO PARADOJICO. Para la identificación de cada estado se observó la información procedente del EEG, EMG y los cuatro canales EEG, además de las anotaciones conductuales. Después se midió y anotó la duración en segundos de cada episodio.

## VII CALCULO DE PARAMETROS

Se obtuvieron los parámetros del ciclo sueño-vigilia del siguiente modo:

-TIEMPO TOTAL DE SUEÑO (TTS)

$$TTS = \sum \text{DURACION EPISODIOS SL} + \sum \text{DURACION EPISODIOS SP}$$

-LATENCIA DEL SUEÑO (LS)

LS = Tiempo en vigilia desde el inicio del registro hasta el primer episodio de sueño.

-LATENCIA DEL SUEÑO PARADOJICO

LSP =  $\sum$  DURACION EPISODIOS SL +  $\sum$  DURACION EPISODIOS VIGILIA ; desde el primer episodio de sueño, hasta antes de comenzar el primer episodio de SP.

-EFICIENCIA DEL SUEÑO (ES)

$$ES = \frac{\text{TIEMPO TOTAL DE SUEÑO}}{\text{TIEMPO TOTAL DE REGISTRO}} \times 100$$

Los parámetros de secuencia de los estados de vigilancia (ciclos), se clasificaron de acuerdo a la recurrencia ó repetición, de los episodios de sueño tanto lento (SL) como paradójico (SP), a saber:

<u>TIPO DE CICLO</u>	<u>SECUENCIA</u>
I	VIG->SL->VIG
II	VIG->SL->SP->VIG
III	VIG->SL->SP->SL->VIG
IV	VIG->SL<->SP->VIG*

\*El ciclo tipo IV, se consideró a partir de 2 repeticiones de los episodios de SL al SP.

Se cuantificó:

-FRECUENCIA DE CADA TIPO DE CICLO

-DURACION PROMEDIO; la duración se midió desde el inicio de la primera vigilia hasta antes de iniciar la segunda.

-DURACION DEL CICLO DE SUEÑO; es decir, sueño lento + sueño paradójico.

De cada estado de vigilancia se calculó:

-TIEMPO TOTAL =  $\sum$  DURACION DE TODOS EPISODIOS

-NUMERO DE EPISODIOS A LO LARGO DEL TIEMPO DE REGISTRO

-DURACION PROMEDIO

-DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS DE LAS DURACIONES DE TODOS LOS EPISODIOS

-PORCENTAJE POR HORA QUE PERMANECIO EN CADA ESTADO DE VIGILANCIA

Además para el caso del sueño lento se calculó:

-FRECUENCIA PROMEDIO DE HUSOS DE SUEÑO

Y para el caso del sueño paradójico :

-NUMERO DE MIOCLONIAS POR UNIDAD DE TIEMPO.

Para la comparación estadística se utilizó la t "de Student" y para el caso de comparaciones múltiples, el Analisis de Varianza. Ambas, a un nivel de significancia de  $P < .05$  consultadas en tablas de Arkin & Cotton (1950).

## RESULTADOS

En la Figura 6 aparecen los trazos poligráficos correspondientes a los tres estados de vigilia. En la vigilia se aprecia que los animales presentan un patrón desincronizado en los canales del EEG, mientras que en el EMG el tono es elevado debido a los movimientos. Cuando el animal se duerme su EEG revela ondas de mayor voltaje y menor frecuencia, mientras que su EMG se aplana por la relajación muscular. Así mismo su EOG no revela ningún movimiento. Durante el sueño paradójico los dos primeros canales del EEG muestran un cambio de patrón; las ondas se vuelven de bajo voltaje y se acelera la frecuencia de manera similar a la vigilia. En los otros dos canales, se ve un patrón de ondas muy regular de mayor voltaje pero con una frecuencia mayor al sueño sincronizado; estas ondas corresponden al ritmo theta, el cual se mencionó se presenta en algunas estructuras neurales durante este tipo de sueño. Así mismo el EMG está totalmente abolido y se aprecian dos espasmos en este caso. También se aprecian movimientos en el EOG. En lo general, estos patrones son similares antes y después de la aplicación de la Benzodiazepina.

### VIGILIA

En la Tabla 1 aparece el tiempo total promedio invertido en vigilia durante las 10 horas de registro. Como puede observarse después del tratamiento, los animales permanecieron menos tiempo despiertos. La disminución fué de poco más de una hora (77 min.) No obstante no fué significativa.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	4.442	3.672
(± D.E.)	0.607	0.488

Tabla 1. Tiempo total en horas de vigilia en las 10 horas de registro.

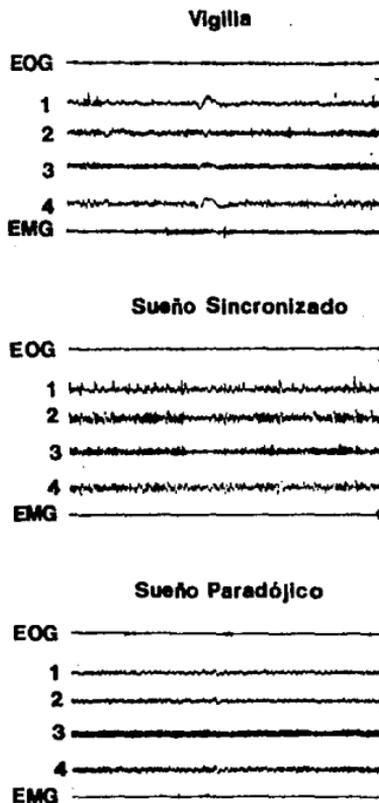


Figura 6. Trazos poligráficos de los estados de vigilancia de la rata (Sueño Sincronizado=Sueño Lento). EOG=Electroculograma, EEG 1=Corteza Anterior, 2=Corteza Posterior, 3=Hemisferio Izquierdo, 4=Hemisferio Derecho, EMG=Electromiograma.

En la Gráfica 1 se muestra por medio de una curva como la distribución temporal de los despertares no es homogénea conforme transcurre el día. En las primeras horas es considerable la cantidad de tiempo que están despiertos los animales, mientras que al mediodía es apenas de alrededor de 30 %. A partir de éste momento, se observa en el lote control un ascenso ligero pero uniforme del tiempo de vigilia hasta el final del registro. En el lote experimental, no se puede hablar de un ascenso debido a que los valores fluctúan alrededor de este 30 %. Es así que ambas curvas tienden a separarse; situándose la curva experimental por debajo. Esto confirma la disminución del tiempo total de vigilia, y además permite un enfoque temporal del efecto del compuesto.



Gráfica 1. Porcentaje por hora de vigilia

En la Tabla 2 se evalúa la frecuencia total de despertares y puede observarse que no hay diferencia significativa entre los lotes.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	43.2	45.2
(± D.E.)	11.3	16.5

---

Tabla 2. Número total de episodios de vigilia observados durante todo el período de registro.

Con los resultados anteriores, se hizo necesario indagar si la disminución del tiempo de vigilia se debía a un descenso en la duración de estos despertares, ya que no lo era por su frecuencia.

En la Tabla 3 se observa el promedio de la duración y la desviación estándar de la totalidad de los episodios de vigilia. Puede notarse que ésta disminuye ligeramente en promedio y en dispersión. Si bien esta diferencia no es significativa ayuda a explicar la disminución del tiempo total de vigilia.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	6.2	4.9
(± D.E.)	5.9	3.0

---

Tabla 3. Duración en minutos de los episodios de vigilia.

#### SUEÑO TOTAL

En la Tabla 4 se puede comparar el tiempo total que pasaron durmiendo bajo las dos condiciones de registro. Se observa que hubo un aumento significativo después de la inyección de la substancia estudiada ( 50 min. ).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	5.526	6.354*
(± D.E.)	0.551	0.448

Tabla 4. Tiempo total del sueño en horas. \*P<0.05

Así mismo, la eficiencia del sueño en términos porcentuales, aumenta de manera significativa de 55.26 % a 63.54 % debido al tratamiento farmacológico.

#### SUEÑO LENTO

Respecto a los análisis practicados al sueño lento se detectó que en primer término, que el tiempo promedio de aparición después de iniciado el registro se redujo después de la administración de la substancia. Aunque la reducción de 10 minutos no fué estadísticamente significativa ( Tabla 5 ).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	40	28
(± D.E.)	25	20

Tabla 5. Latencia de aparición del sueño en minutos.

El Tiempo total de este tipo de sueño fué de 4.6 hr en los animales control, mientras que en el grupo experimental, se incrementó a 5.1 hr que representa una diferencia de 10.63 %. No obstante dado que los animales pasan más de 4.5 hrs en sueño lento, un incremento de media hora por efecto del fármaco no es estadísticamente significativo ( Tabla 6 ).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	4.646	5.140
(± D.E.)	0.404	0.308

Tabla 6. Tiempo total en horas de Sueño Lento

El análisis del curso temporal del sueño lento se muestra en la Gráfica 2. Contrariamente a lo que sucedió en la vigilia, en las dos primeras horas el tiempo que ocupan los animales en este estado es relativamente bajo y aumenta rápidamente, para después descender ligeramente en ambos lotes. Sin embargo se observa que a partir de las 15:00 hrs, la cantidad de sueño tiende a ser mayor con la administración del compuesto. Este efecto sigue una relación cronológicamente inversa a la de la vigilia.



Gráfica 2. Porcentajes por hora de Sueño Lento

La frecuencia de aparición de los episodios de SL, a diferencia de la vigilia, si presentó un cambio. Como se observa en la Tabla 7, el número de periodos de SL exhibidos por los animales a lo largo del registro mostró un incremento de aproximadamente 13 episodios por efecto del fármaco; lo que representa un 14% de aumento.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	64.4	77.2
(± D.E.)	11.5	17.7

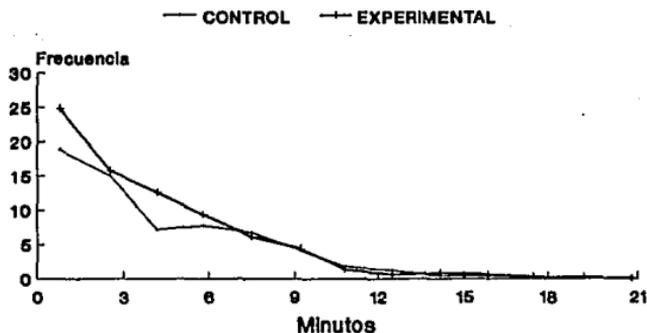
Tabla 7. Número total de episodios de Sueño Lento

No hubo cambios significativos en la duración promedio de la fase de SL en la condición experimental ( Tabla 8 ).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	4.2	4.0
(± D.E.)	3.4	3.3

Tabla 8. Duración en minutos de los episodios de SL.

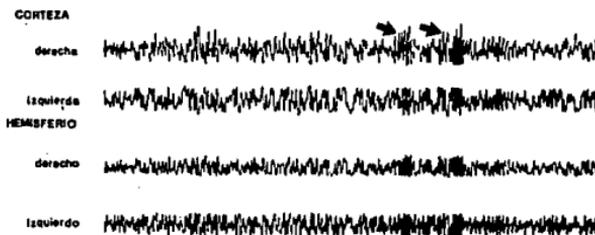
La siguiente gráfica muestra la distribución de frecuencias de la duración de estos episodios. Así resultó que la forma de la distribución cambia ligeramente debido al tratamiento. Bajo éste, los episodios de SL con una duración menor de 6 min se vieron ligeramente aumentados ( Gráfica 3 ).



**Gráfica 3. Distribución de frecuencias de la duración de los episodios de Sueño Lento**

En la Figura 7 se aprecian los husos de sueño que se presentan durante el sueño sincronizado. Desde el punto de vista estadístico, no se observó ninguna diferencia entre los tratamientos; aunque si se pudo apreciar una tendencia del fármaco a incrementar su frecuencia por minuto. Bajo la condición control la frecuencia por minuto va de 4.5 a 11 con un promedio de 7.3 mientras que para la condición experimental se presenta en promedio 8.2 veces por minuto de registro con una variación entre 5 y 12.

## CONTROL



## EXPERIMENTAL

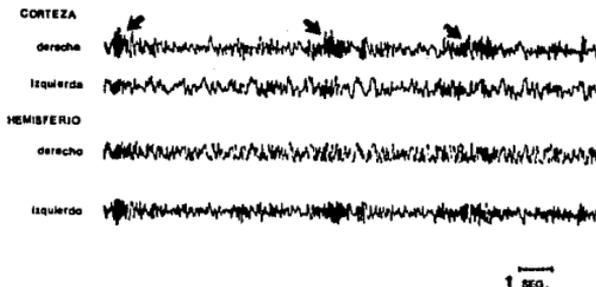


Figura 7. Las flechas indican los husos de sueño de la rata.

### SUEÑO PARADOJICO

Aunque el tiempo de aparición del primer episodio de sueño paradójico, se incrementó en 10 minutos después de la administración del fármaco; ésta diferencia no fué significativa (Tabla 9).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	71.3	82.3
(± D.E)	83.3	73.1

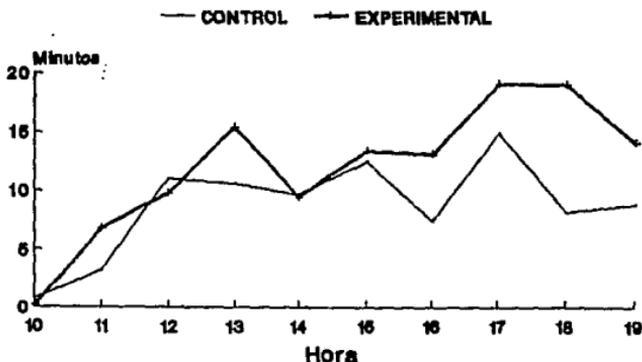
Tabla 9. Latencia de aparición en minutos del primer episodio de Sueño Paradójico.

Por el contrario el tiempo total de este estado de vigilancia, aumentó de manera significativa en 20 min (Tabla 10). El sueño paradójico representa el 19 % del tiempo total de sueño en condiciones normales pero con la aplicación del fármaco el aumento provocado en este tipo de sueño representó el 40 % del tiempo adicional de sueño.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	52.80	72.84*
(±D.E)	11.82	11.22

Tabla 10. Tiempo total de Sueño Paradójico en minutos \*P<0.05

Al igual que lo que sucedió con el SL en condición control, la cantidad de SP es mínima en las primeras horas, aumenta progresivamente hasta el mediodía se estabiliza en alrededor de 6 minutos por cada hora. Después del tratamiento se observa una tendencia similar, sin embargo, a partir de las 3:00 pm, el tiempo ocupado por el SP se eleva por encima de los 6 min. Igualmente éste efecto sigue una relación cronológicamente inversa a la de la vigilia y similar al sueño lento ( Gráfica 4).



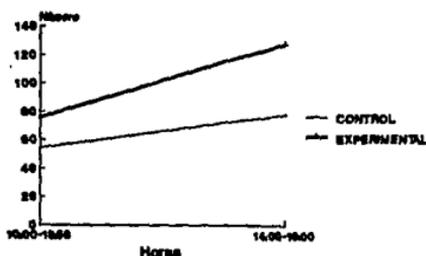
**Gráfica 4. Tiempo por hora de Sueño Paradójico**

El efecto más notorio que reveló el análisis, fué el aumento del 55 %, en la frecuencia de los episodios totales de este tipo de sueño ( Tabla 11 ).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	26.4	41.0**
(± D.E.)	7.4	3.9

**Tabla 11. Número total de episodios de Sueño Paradójico. \*\*P<0.02**

La Gráfica 5 presenta una comparación más detallada de este punto. Revelando que de las primeras a las últimas cinco horas de registro ocurre un aumento normal en la frecuencia de los episodios de SP. Sin embargo ésta tendencia se ve magnificada por el compuesto como se ilustra por el disparo de la pendiente de la línea obtenida con los datos experimentales. Este análisis confirma los resultados del curso temporal.



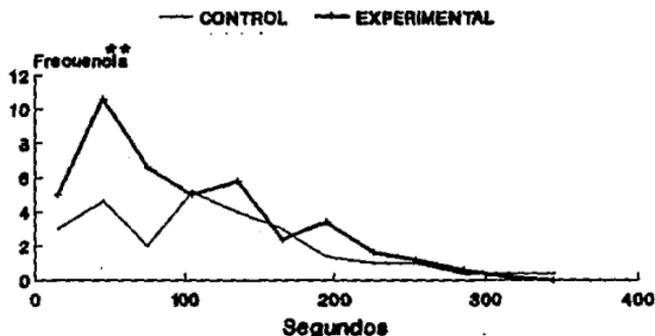
Gráfica 5. Evolución temporal del número de episodios de Sueño Paradójico

La duración promedio de los episodios de SP no se modificó significativamente con el tratamiento aunque disminuyó ligeramente de los dos minutos (Tabla 12).

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	2.1	1.7
(± D.E.)	1.2	1.1

Tabla 12. Duración en minutos de los episodios de SP.

No obstante la distribución de frecuencias de los datos anteriores, muestra que hay un aumento en los episodios menores a 105 seg y particularmente aquellos que duran alrededor de 50 seg (Gráfica 6).



**Gráfica 6. Distribución de frecuencias de la duración de los episodios de Sueño Paradójico. \*\*P<0.02**

En la Figura 8 se presenta el trazo característico del SP, obtenido con las locaciones de los electrodos mencionadas en la metodología. Se observa que, en lo general, el patrón no se modifica con el tratamiento. El ritmo theta presentan una frecuencia que va de 5 a 10 hz y sus voltajes de 30 a 90  $\mu$ V. No obstante, estos valores no se distribuyen al azar, sino que se pueden diferenciar dos patrones que se van alternando. La duración de estos patrones es variable.

# SP

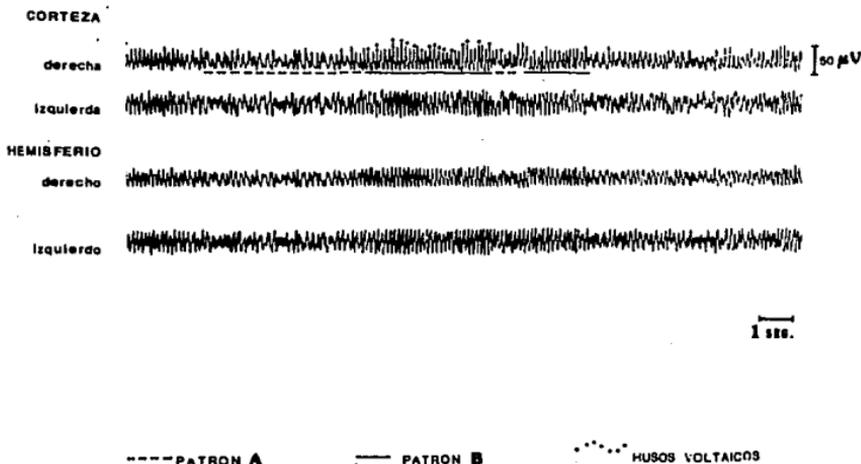


Figura 8. Registro del EEG durante el sueño paradójico de la rata donde se observan dos tipos de patrones: A= Este patrón muestra ritmos cuya frecuencia estuvo entre 5 y 6 hz y su voltaje, entre los 30 y los 75  $\mu$ V., B= Este patrón muestra ritmos cuya frecuencia fué mas rápida que el anterior. Sus valores estuvieron entre los 7 y 10 hz (ritmo alfa) y con respecto al voltaje presentaron una fase de ascenso y luego otra de descenso; que lo hace aparecer fusiforme.

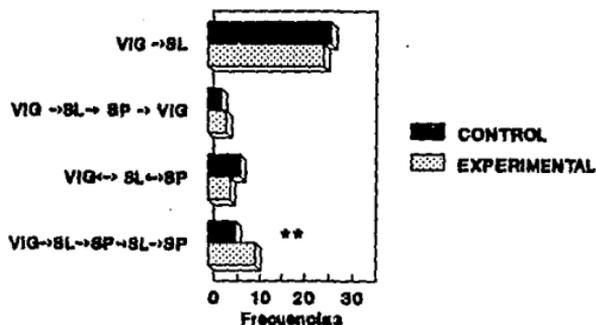
Finalmente se advierte que no hubo cambio significativo en la frecuencia de las mioclonias durante los episodios de SP. Ya que en ambas condiciones se mantuvo alrededor de una frecuencia promedio de 2 por minuto.

## SECUENCIA DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA

La Gráfica 7 presenta la frecuencia relativa de las diferentes secuencias que se presentaron en los estados de vigilancia. Como puede notarse la secuencia I (vigilia  $\rightarrow$  sueño lento  $\rightarrow$  vigilia) es la que predomina, tanto antes como después del tratamiento experimental. La secuencia II, constituida por la vigilia  $\rightarrow$  sueño lento  $\rightarrow$  sueño paradójico  $\rightarrow$  vigilia, es la más rara en ambas condiciones. La secuencia III, que va de la

vigilia → sueño lento → sueño paradójico → sueño lento → vigilia, es la segunda en importancia antes del tratamiento pero no lo es después de éste. Ya que su lugar lo toma la secuencia IV, ( vigilia → sueño lento ↔ sueño paradójico → vigilia ). Lo anterior demuestra que el aumento de la frecuencia de los episodios de SP, se dió fundamentalmente entre episodios de sueño lento.

### Tipos de Secuencias



**Gráfica 7. Frecuencia relativa de los distintos tipos de secuencias de los estados de vigilancia. \*\*P<0.02**

La duración promedio de cada uno de estas secuencias, es muy similar; excepto por la secuencia I que se redujó en 3 min (Tabla 13 ).

TIPO DE SECUENCIAS	I	II	III	IV
C O N T R O L				
PROMEDIO	11.8	9.3	15.2	25.1
(± D.E.)	15.2	3.9	10.55	11.6
E X P E R I M E N T A L				
PROMEDIO	8.3*	12.3	15.6	25.35
(± D.E.)	10.5	12.4	14.6	15.7

Tabla 13. Duración en minutos de las diferentes secuencias de los estados de vigilancia. \*P<0.05

La duración del ciclo de sueño (sueño lento → sueño paradójico), se redujo significativamente en 1 min (Tabla 14). Consecuencia esto del aumento de la frecuencia de los episodios de menor duración, tanto el SL como el SP.

	CONTROL	EXPERIMENTAL
PROMEDIO	7.57	6.60*
(±D.E)	4.30	3.80

Tabla 14. Duración en minutos del ciclo Sueño (SL+SP) \*P<0.05

## DISCUSION

Primeramente hay que señalar que durante el registro control, todos los parámetros del ciclo sueño-vigilia se comportaron dentro de los intervalos de valores normales para la especie estudiada. Así mismo los resultados de la alpicación única de 0.9 mg del derivado-prueba 1-5 Benzodiazepínico, muestran que posee propiedades que favorecen el mantenimiento del sueño. ¿ Qué mecanismo puede estar involucrado en esto ?

Una hipótesis acerca de este mecanismo es la que lo relaciona con el neurotransmisor inhibitorio Acido Gama-Amino Butírico (GABA). La primera pista acerca de esta relación funcional se dió en los años 70's y provino de la electrofisiología. Esta mostró que concentraciones terapéuticas de BZD, refuerzan el efecto de GABA (101). No obstante recientemente se ha descubierto que este refuerzo no se dá sobre la totalidad de las neuronas GABAérgicas (13). Así se han descubierto receptores GABA (denominados tipo b) que no son sensibles y no están acoplados a receptores BZD. Por otro lado sólo se ha probado que el efecto reforzador de las BZD sobre receptores GABA (tipo a), ocurre sólo en el SNC y no así en el Periférico (45). Se supo igualmente que este efecto es exclusivo para GABA, ya que las BZD no refuerzan la transmisión de otros neurotransmisores aminoácidos como la Glicina, la B-alanina ó la Taurina, así como tampoco ninguna monoamina como la Serotonina (aunque existe un derivado tienobenzodiazepínico, el KC 5944, el cual probablemente es un antagonista dopamínico) (101,45)..

La importancia funcional del papel inhibitorio de GABA en el SNC, se puede estimar diciendo que los estudios iontoforéticos, han probado que casi todas las neuronas centrales pueden ser afectadas por él. Las técnicas histológicas muestran que entre el 30 al 50% de las sinápsis en los mamíferos, son GABAérgicas (101). Debido a este papel tan extenso, los reportes acerca del refuerzo GABAérgico de las BZD fueron acogidos con entusiasmo (101). Esto permitiría explicar su espectro farmacológico amplio como: miorelajantes, anticonvulsivas, ansiolíticas, hipnóticas, amnésicas, e incluso analgésicas.

Específicamente ¿ Cúal es la naturaleza de este reforzamiento ?

Según Gallager (1982), las investigaciones posteriores al descubrimiento de este efecto reforzador, han permitido descartar varias hipótesis sobre su mecanismo específico. Las BZD no intervienen incrementando la liberación sináptica de GABA, ni bloqueando su degradación ó su ingreso a través de la membrana postsináptica, ni provocando cambios en la conductancia membranal al cloro (al menos a las dosis terapéuticas) en ausencia del neurotransmisor. Rall (1990) mencionan sin embargo, que la posible liberación sináptica aumentada de GABA es un mecanismo que no se puede descartar. No obstante el mecanismo de acción molecular de las BZD más probado, es a nivel de favorecer la respuesta

postsináptica al GABA, específicamente incrementando la frecuencia de apertura de los canales de cloro. Por otro lado se ha probado que las BZD a dosis micromolares (las dosis terapéuticas son nanomolares) son agonistas de otro receptor localizado en las terminales sinápticas de neuronas distintas a las GABAérgicas y actúan como bloqueadores del canal del Calcio (14).

Así mismo el reforzamiento de la apertura del canal de cloro depende de la dosis de GABA. Este reforzamiento es mínimo a dosis bajas ó altas pero a concentraciones medias, es muy considerable. Se ha medido por ejemplo, que tanto el Clorodiazepóxido como el Midazolam, son capaces de duplicar la actividad GABAérgica (45). Este hecho pudiera tener importantes consecuencias fisiológicas y explicar en parte la actividad farmacológica hasta cierto punto selectiva de las BZD; ya que el efecto sólo será conspicuo en el momento en que la inhibición GABAérgica no esté al nivel mínimo ni máximo.

Por otro lado debido a que la actividad biológica de las BZD es altamente dependiente de su propia estructura química, incluso a nivel estereoespecífico, junto con que su efectividad se consigue en algunos casos a dosis muy bajas (< 1 mg/kg); hizo sospechar a los investigadores, que este refuerzo de la transmisión GABAérgica se debía a la participación de un sitio específico de ligadura para estos compuestos, localizado en la membrana postsináptica (101). Los trabajos de marcaje radioactivo de algunas BZD, en donde se observaba que estas se asociaban a sitios postsinápticos de las neuronas GABAérgicas, constituyó la confirmación de la existencia de este sitio específico de ligadura (54). Debido a que estos sitios han mostrado ser estereoespecíficos y saturables, se les consideró en un principio como receptores. Según Bockart (1986) un receptor es " una molécula generalmente protéica, existente en número limitado en las células blanco; capaz de reconocer específicamente una molécula mensajero y de inducir como consecuencia de esta interacción un efecto biológico particular ".El descubrimiento de este receptor dió pie a la búsqueda de una molécula endógena, que ocupe el lugar fisiológico de modulador alostérico positivo de la transmisión GABAérgica que efectúan las BZD, sin embargo, hasta ahora no se ha encontrado (101).

Ahora bien ¿ es la unión de las BZD, al sitio de ligadura específico en el complejo GABA receptor-ionóforo cloro, el primer paso a nivel molecular que pueda explicar sus efectos farmacológicos, particularmente los hipnóticos ? Los trabajos que a continuación se comentan así lo prueban.

Los estudios farmacológicos realizados con derivados BZD, han concluido que sólo los derivados que se unen a este receptor, exhiben actividad biológica (94). Actualmente gracias a estos estudios de ligando-receptor, se ha visto que todas las BZD 1-4 clásicas, las BZD 1-5, las BZD con anillos imidazólicos ó triazólicos; e incluso, otros compuestos químicamente distintos de las BZD como las triazolopiridazinas, son ligandos muy afines

por este, así como todos ellos muestran perfiles farmacológicos similares. Por el contrario, las BZD ó enantiómeros de estas farmacológicamente inactivos, exhiben una muy débil afinidad. Así mismo el tiempo de ocupación de los receptores, corresponde estrechamente a la duración de sus efectos, incluso mejor que la duración de la concentración plasmática efectiva, ó la del líquido cefalorraquídeo (101).

Adicionalmente se puede señalar que los efectos hipnóticos de los Barbitúricos también se dan por la unión al complejo receptor GABA-BZD ionóforo cloro, aunque no específicamente al receptor BZD (86) sino que ocupan el lugar de GABA (45) abriendo el canal para cloro. Asimismo se ha comprobado que estos compuestos no actúan sobre otros canales como el de Calcio (87).

Así como la unión con el receptor es requisito para que los compuestos presenten actividad farmacológica, se ha correlacionado la intensidad del efecto con la afinidad por el receptor, observándose que los ligandos BZD usados como hipnóticos, tienen en general una afinidad alta ó media (152). Por ejemplo, los somníferos Flunitrazepam, Lormetazepam, Flurazepam, Triazolam y Midazolam tiene un  $K_i$  entre 2 y 3, mientras que ansiolíticos como Clobazam o Clordiazepóxido tiene un  $K_i$  entre 170 y 980. Así mismo dos enantiómeros B-10 que se fijan a estos sitios con diferentes grados de afinidad, producen diversos efectos sobre la latencia del sueño; el de mayor afinidad la disminuye y el de menor incluso la aumenta (81). Dado que las BZD de alta afinidad logran un porcentaje muy alto de ocupación de los receptores, hace ver que el efecto hipnótico requiere de un grado de saturación alto. Igualmente Müller (1987) reporta que para el efecto sedativo lo mismo que para el miorelajante, se requiere de un nivel de ocupación mayor al 70 %. Otro hecho que revela que la saturación de un gran número de receptores está asociado con hipnosis, es que todas las BZD son capaces de producir sueño a medida que se eleva la dosis, e incluso con dosis más altas, se progresa hasta el estupor (113).

Por otro lado muchas de las BZD usadas como ansiolíticos tienen un afinidad baja ó media y según Müller (1987) se requiere alrededor de un 60-70 % de ocupación para lograr el efecto ansiolítico y al menos 25 % para el efecto anticonvulsivo. El grado de afinidad del ligando, es uno de los factores críticos que se utiliza para determinar la dosis efectiva. Por ejemplo el Triazolam, un hipnótico muy afín, se administra en dosis de sólo 0.25 a 0.50 mg ó Flunitrazepam, a dosis de 1 mg. En cambio el Flurazepam con una afinidad media, se administra en dosis de 30 mg (122). Aún sin conocer empíricamente la afinidad del derivado 1-5 BZD, se puede afirmar basándonos en sus efectos que ésta pudiera ser tendiente a media. Ya que se aplicó una dosis en los intervalos de las BZD más potentes (0.9 mg), observándose un efecto hipnótico ligero (a excepción del aumento de episodios paradójicos). No obstante más adelante se verá, que este efecto es preponderante en circunstancias de hipnosis ligera, lo cual no

contradice, sino confirma que el grado de sedación alcanzado es bajo. Así mismo, compuestos químicamnetes similares como Clobazam presentan una afinidad baja (152).

No obstante la afinidad de las BZD por sus receptores no explica completamente los efectos de estos compuestos ya que existen otros ligandos como las 1-5 BZD, que muestran actividades anticonvulsivas ó ansiolíticas a un nivel comparable con las 1-4, pero para lograr miorelajación ó sedación se requiere una dosis altísima. Incluso algunos de estos nuevos compuestos aún con el 100% de ocupación, no se logra el efecto sedativo-relajante (101). En la introducción se comentó acerca del mínimo efecto hipnótico del derivado 1-5 BZD Clobazam (49)((62). La explicación pues no parece estar sólo en el grado de afinidad, sino en la actividad intrínseca de estos ligandos. Se les considera agonistas, pero de efectividad parcial.

Basándose en esta información, se esperaría que el derivado-prueba 1-5 BZD no mostrara efecto hipnótico alguno, menos a la dosis aplicada. Sin embargo los resultados demuestran lo contrario. Esto hace ver que la posición de los átomos de nitrógeno, no es el factor determinante para exhibir una actividad depresora incompleta. Por ejemplo, existen agonistas parciales cuya estructura química no es BZD, sino pertenecen a las triazolopiridazinas, como ZK 91296 (101).

Por otro lado, el sustituyente Bromo en la posición 7 del anillo benzéico, pudiera ser responsable del grado bajo de actividad hipnótica. De acuerdo a Sternbach (1973), los análisis de estructura-función de las BZD, indican que mientras más aceptores sean estos sustituyentes, más biológicamente activos se muestran los compuestos. Generalmente, las BZD tienen un sustituyente Clorado ó un grupo Nitro, que son más electronegativos que el Bromo. Por lo que respecta al sustituyente Azufre en la posición 2 del anillo diazepínico, este mismo autor no menciona que se haya encontrado alguna relación funcional. Señala que: "los tres primeros sustituyente de este anillo pueden variar ampliamente".

Otra prueba en favor de la participación del receptor BZD en los efectos farmacológicos de sus ligandos, es la utilización de los antagonistas como Flumazenil (37). Asimismo Müller (1987) afirma que: " la administración de este tipo de compuestos por vía endovenosa, son capaces de bloquear el efecto de las BZD en pocos minutos, tanto en humano como en animales". Otro antagonista, el CGS 8216, no tiene efectos por sí mismo, pero puede revertir los efectos alertadores del enantiomero B-10-(84). Igualmente así como la utilización del antagonista Flumazenil constituye una buena prueba en favor de la participación del receptor central BZD en los efectos hipnóticos de sus ligandos; también lo es, la aplicación de los agonistas inversos. Por ejemplo, el agonista inverso de baja afinidad 3-HMC, produce en ratas un retraso dosis dependiente de la latencia y una disminución del TTS; debido a un decremento del sueño NMOR. Además es capaz de revertir el efecto de Flurazepam, así como

este efecto anti-hipnótico, se bloquea con un pretratamiento con CGS 8216 (82,84). Otro agonista de alta afinidad el B-CCF, también incrementó la latencia y redujo el TTS (83).

Por otro lado Gaillard & Blois (1989), demuestran además que el antagonismo del Flumazenil sobre las propiedades hipnóticas del Flunitrazepam, no es un fenómeno homogéneo sino selectivo. El Flumazenil antagoniza: el acortamiento de la latencia del sueño, el alargamiento de la latencia del SP y del TTS producido por 2 mg de Flunitrazepam. Sin embargo no bloquea el decremento del estado 4, ni el de los eventos fásicos del SP y tampoco el aumento pronunciado del estado 2 del SMMOR (aunque es muy contradictorio que los autores reporten que si lo haga, con respecto a la actividad de frecuencia rápida como los husos de sueño). Además es importante mencionar que los efectos hipnóticos del Flunitrazepam que son antagonizados por el Flumazenil, son efectos a corto plazo, es decir, que desaparecen a la siguiente noche sin Flunitrazepam. Por el contrario, los efectos que son insensibles ó incluso reforzados por Flumazenil, se tratan de efectos sobre el sueño que perduran después de la suspensión de la droga. Lo anterior pudiera ser explicado por alguna continuación del efecto después de 24 horas. La reacción de aminación del sustituyente 7-nitro de algunas BZD como el Flunitrazepam, puede requerir de 20 a 40 hrs. Sin embargo, está explicación no dice porque unos efectos perduran y otros no.

Gaillard & Blois (1989) trata de dar una mejor explicación al respecto, basándose en el concepto de 'receptores de reserva'. Este concepto se basa en que neuronas en diferentes sistemas, difieren considerablemente en su densidad de receptores, mientras que el número de estos, por unidad de superficie que deben de ser activados para inducir un cambio en la permeabilidad al cloro, es constante. De modo que si la membrana de un tipo de neurona, contiene una limitada reserva de receptores; casi todos deben ser activados, para producir un efecto. Por tanto el desplazamiento de una porción de éstos por el antagonista, anularía el efecto. Por el contrario, si la membrana de otro tipo de neurona tiene una gran cantidad de receptores de reserva, el desplazamiento de la misma porción en este caso, no lo anulará. Así de acuerdo a esta hipótesis; los sistemas que controlan el balance sueño-vigilia, el sueño paradójico y la actividad rápida del EEG, deberían estar controlados por sistemas de reducida reserva de receptores. Por el contrario, los que controlan los eventos fásicos y la actividad del EEG de baja frecuencia, deben ser sistemas con gran reserva de receptores. Este concepto también es útil para explicar los efectos de agonistas parciales. Por ejemplo, Coenen & Van Luijckelaar (1989) reportan que el agonista parcial ZK 91296, reduce la actividad convulsiva en la rata sin inducir ningún signo de sedación, somnolencia, miorelajación ó cambios en el EEG. Otros como Clobazam ó Triflubarazam, también presentan actividad ansiolítica, pero no hipnótica ó miorelajante. Si se supone que los sistemas que controlan el balance sueño-vigilia y también los que controlan la miorelajación tienen una reserva de receptores limitada, la reducida eficacia intrínseca de los

agonistas parciales producirá un efecto nulo en éstos. Por el contrario, si se postula que los sistemas que controlan la ansiedad y la excitación general del SNC tiene una gran reserva de receptores, la situación de los agonistas parciales cambia. Este gran número de receptores, da la posibilidad de compensar la baja actividad intrínseca de los agonistas parciales; de modo que se pueda producir un efecto ansiolítico y anticonvulsivo. Igualmente este modelo permite explicar; porqué los antagonistas ó los agonistas inversos primero muestran efectos alertadores y a mayores dosis, actividad ansiogénica y proconvulsiva.

Esta hipótesis se ve apoyada, en el hecho de que las estructuras que controlan el sueño MOR, la inhibición muscular y también una que controla el sueño NMOR, se encuentran a nivel ponto-bulbar. La densidad de los receptores BZD en estas zonas es muy baja, si se compara con corteza ó sistema límbico (131) ; por lo cual concuerdan bien con la denominación de sistemas con reducida reserva de receptores. Así mismo la densidad de receptores es también baja en la FR mesencefálica (131). No obstante, los núcleos que controlan los eventos fásicos del SP también se encuentran en esta zona y debieran ser antagonizados por Flumazenil.

Resulta muy importante resaltar que el Flumazenil, altera el sistema que controla la aparición del sueño paradójico. Así pues, parece que este es muy sensible a los ligandos del receptor BZD. Igualmente los resultados de esta investigación, prueban que aún con la dosis baja utilizada del derivado 1-5 BZD, los episodios de sueño MOR aumentan en forma muy importante ( $P < 0.01$ ); particularmente los de menor duración. En la rata en forma general los ciclos sólo contienen un episodio de SP. Pero con la 1-5 BZD estos ciclos, sobre todo al final del día, contenían más de un episodio de sueño MOR. Así mismo Rall (1990) reporta éste aumento en el número de ciclos paradójicos, como característico del sueño BZD en el humano durante la última etapa de la noche.

Probablemente lo anterior, se relaciona con otro efecto de las BZD sobre el sueño paradójico; el alargamiento de la latencia para este tipo de sueño (8), (113), (124). Por ejemplo, Gaillard & Blois (1989) reportan que 2 mg de Flunitrazepam (doble de la dosis recomendada para el tratamiento del insomnio), atrasan la latencia al doble de la basal. Belavin & Nicholson (1987) le denominan sueño con el "primer periodo pérdida". También las drogas monoaminérgicas y las drogas purinérgicas lo retrasan y las primeras pueden incluso, suprimirlo. Quizá el aumento de los episodios de MOR, sea un mecanismo compensatorio en respuesta a la pérdida durante el primer tercio de la noche. Es bien conocido que existe un mecanismo de esta naturaleza que produce el fenómeno de rebote, después de la disminución total ó parcial del sueño paradójico. Este mecanismo parece regular la cantidad de sueño MOR por retroalimentación. Por ejemplo, Belavin & Nicholson (1987) reporta que no importa el número de periodos paradójicos que ocurran durante el sueño; ya que puede haber muchos periodos cortos ó pocos periodos largos, de manera que siempre exista una misma cantidad total. Según este autor, las BZD deprimen este

mecanismo. Incluso, suponiendo un rebote del último tercio de la noche, el atraso del primer episodio produce que la cantidad total de SP disminuya. También puede desaparecer el SP dependiendo de la dosis de BZD. Por ejemplo, una dosis doble de Nitrazepam suprime totalmente el SP durante la primera noche (124).

No obstante en este trabajo, no fué posible detectar un retraso en la latencia del sueño MOR, motivado por la 1-5 BZD; así la hipótesis acerca del rebote de SP como respuesta compensatoria a la pérdida temprana, no parece lógica en este caso. ¿ A qué pudo deberse ? Se puede atribuir a la velocidad de absorción del compuesto. Según Richens (1983) la solubilidad en lípidos, es determinante para la rapidez del comienzo del efecto. Por ejemplo el Diazepam, una de las BZD más liposolubles (su coeficiente de partición es de 309), cruza la barrera hematoencefálica muy rápidamente y actúa como anticonvulsivo en sólo tres minutos. En cambio existen compuestos como el Oxazepam de baja liposolubilidad, que tardan más de tres horas en absorberse. En este sentido el Clobazam, tiene la más baja liposolubilidad y por tanto, una mayor lentitud de acción. Claro está que pensar que debido a que el derivado-prueba es de una estructura química similar al Clobazam (y que por tanto comparte esta propiedad farmacocinética), es sólo una inferencia analógica que es necesario corroborar empíricamente. Sin embargo los análisis del curso temporal de los efectos del derivado, parecen corroborar esta inferencia. En estos se observa que los efectos sobre el sueño y la vigilia, comienzan horas después de que se inyectó; lo que habla de una absorción ó distribución tisular lenta. Infortunadamente en caso de que el derivado prueba 1-5 BZD tuviera una absorción de este tipo, lo limitaría muchísimo en su utilización como hipnótico comercial; ya que se requiere que se absorba rápidamente para que sirva como efectivo inductor del sueño. Por ejemplo, Midazolam o Flurazepam se absorben en menos de 1 hora (116). No obstante algo en favor de los compuestos de absorción lenta, es que Braithwaite (1990) señala que las BZD que se absorben muy rápidamente, producen efectos indeseables como la confusión y la euforia; lo cual incrementa su potencial de abuso.

Así mismo se debe señalar que es fundamental, investigar otras propiedades farmacocinéticas del derivado prueba como el metabolismo y la excreción; ambas importantes para determinar la duración de su efecto. Muchas BZD son oxidadas como el Flurazepam y forman metabolitos activos que generalmente tienen vidas medias mayores que el compuesto parental. Esto hace que se prolongue sus efectos al día siguiente, con los problemas que esto acarrea como somnolencia diurna ó perturbaciones cognitivas y motoras; además que si se toman diariamente, se van acumulando. Con la edad ó las enfermedades estas BZD de vidas medias largas, se eliminan más lentamente; aunque una ventaja de este tipo de compuestos, es que al eliminarse lentamente traen menos problemas de síndrome de retiro. Otras BZD de vida corta como el Triazolam, son eliminadas rápidamente al conjugarse al ácido Glucorónico sin sufrir oxidación; obviamente esto evita problemas de sedación al día siguiente ó bioacumulación; principalmente en pacientes

geriátricos (15)(116). Sin embargo los problemas de rebotes de ansiedad diurna, hacen que el problema del síndrome de abstinencia sea de consideración en estos casos. En este sentido el Clozepam, tiene una vida media prolongada ya que tiene un metabolito que dura 42 hr en el organismo, antes de ser eliminado (116).

Considerando que en este caso un rebote compensatorio, no es una explicación satisfactoria para el aumento del SP, entonces ¿cuál podría ser otra mejor? Al revisar algunos artículos que hablan acerca de los efectos dosis-dependientes (tanto de inhibidores de GABAtransaminasa como de las mismas BZD) en otras especies animales diferentes al humano, se encontró otra respuesta. Así De Mendoza et al (1972), al elevar la concentración cerebral de GABA en la rata, con la administración crónica por 24 hrs de un inhibidor de GABAtransaminasa, produjo una abolición del SP sin afectar el SNMOR. Sin embargo con elevaciones menos bruscas de la concentración de GABA, el tipo de efectos es otro. Scherslicht (1985) utilizó tres diferentes dosis del inhibidor L-Cicloserina, en tres diferentes especies el gato, el conejo y la rata. Sus resultados muestran efectos dosis dependientes tanto generales como específicos. La dosis baja (10 mg), que por lo tanto produce una elevación moderada de GABA, produce un aumento importante del tiempo de sueño MOR en el gato (89%) y en el conejo (32%) (en la rata no se probó esta dosis). El sueño NMOR no se ve afectado en el felino, pero sí lo aumenta en el lagomorfo. La dosis media (30 mg), si produce en el gato un aumento del sueño NMOR (42%), pero disminuye en forma importante el sueño MOR (53%). En el conejo aumenta los dos tipos de sueño (el SMOR en 59%) y en la rata, sucedió algo muy similar al conejo; aunque el sueño MOR aumento hasta 114%. Esto permite considerar lo sensible que es el sistema que controla la cantidad de sueño MOR de este roedor, a los aumentos menores de la concentración de GABA y por lo tanto pudieran serlo a las dosis bajas de BZD. La dosis alta de 100 mg (que sólo se probó en este animal), muestra que las concentraciones altas de GABA son capaces de aumentar en forma importante el sueño NMOR (154%), pero inhiben algo al sueño paradójico (14%). Este decremento se debió a un aumento (probablemente compensatorio) de las fases transicionales del SNMOR, desde un 133% con la dosis media a 243% con la dosis alta. Este estado del SNMOR fué definido por Gottesman (1964) como "aqueel que media la transición entre los dos tipos de sueño y está caracterizado por ritmo theta hipocampal acompañado de husos de sueño cortical". Este también se presenta en el gato y en el conejo, e incluso probablemente tenga su análogo en el humano, con la actividad llamada dientes de sierra. De Mendoza et al (1972), también encontraron que la supresión del SP, iba acompañada de un aumento del estado transicional, después de 6 horas de elevación de la concentración de GABA.

Vale la pena comentar algo más acerca de estas fases transicionales. En este estudio al observar el registro de la rata, fué muy notorio que muchos de los episodios paradójicos eran precedidos por este tipo de actividad. De modo que en un

principio, se pensó que se trataba de un mecanismo de preparación para la entrada del sueño paradójico; incluso el mismo nombre de fases transicionales, da una idea funcional similar. Sin embargo, también muchos episodios paradójicos aparecían sin este tipo de aviso. Los resultados de Scherslicht (1985) y De Mendoza (1972) van en contra de pensar que está actividad da pie al sueño MOR; si así fuera, los aumentos de esta actividad se verían reflejados en aumentos de los episodios MOR; y más bien parece ser lo contrario (aunque hay algo de esto con la dosis media). En el mismo sentido, mucha de esta actividad parecía un esbozo de un episodio paradójico; ya que el registro se desincronizaba sólo por algunos segundos. Así pues, se marcó en el registro como sueño MOR 'abortivo'. Es indudable que este tipo de actividad de mayor frecuencia dentro del sueño NMOR está relacionada con la aparición de los episodios paradójicos, pero parece que cuando aumenta de un cierto punto crítico, debido muy probablemente a una elevación importante de la transmisión GABAérgica; se trata de una señal de que el mecanismo de disparo está deprimido. Esta actividad transicional, también pudiera estar relacionada con el aumento característico observado en todas las BZD, de los husos del sueño (143); que a su vez hace aumentar el estado 2 del sueño humano (ya de por sí mayoritario). En la rata los efectos de dosis bajas de Diazepam y Midazolam hacen aumentar la actividad caracterizada por husos de sueño y < de 50 % de ondas delta hasta en un 256 %, mientras que la actividad predominantemente delta no sufrió cambios. De cualquier forma, sea ó no que la actividad transicional tenga que ver con el disparo de la actividad paradójica, lo cierto es que el nivel de actividad GABAérgica la modula en forma bifásica y específica.

Así mismo ya que las BZD refuerzan esta neurotransmisión, se puede conjeturar que bajas dosis de BZD, producirán el mismo efecto que aumentos menores de GABA. El trabajo de Scherschlicht & Marias (1983) con dosis bajas y altas de Midazolam, Triazolam y Flunitrazepam; así lo prueban. En el conejo 0.01 de Triazolam (menos de una décima de la dosis humana), 0.1 de Flunitrazepam (1 décima) y 1 mg de Midazolam ( 1 quinceavo) producen un aumento del sueño NMOR y también del MOR, mientras que las dosis diez veces más altas de estos hipnóticos, aunque siguen aumentando el sueño NMOR, suprimieron el SP durante las 6 hrs que duró el registro. Particularmente en el conejo, no se había mostrado la respuesta bifásica con el aumento de GABA producido por L-cicloserina; esto se debió en un principio, a que este inhibidor no es tan potente como las BZD sobre la transmisión GABAérgica, pero también muy probablemente, a que en este animal la depresión de los mecanismos del SP requieran de un mayor refuerzo GABAérgico. El trabajo de Polc & Haefely (1975) probó también, que las dosis bajas de Diazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam y Midazolam, aumentan predominantemente el SP en gatos, ratas y conejos, mientras que el SNMOR no fué modificado ó sólo ligeramente a esas dosis. Por el contrario en el humano, se decrementa el sueño MOR y aumenta la fase 2 del SNMOR. Las altas dosis según estos autores, tienen diferentes efectos dependiendo de la especie. En gatos tanto el SMOR como el SNMOR se suprimen; presentándose un estado de agitación, combinado con ataxia y

miorelajación. Esto junto con la mayor respuesta presentada con la elevación de GABA, muestra que en estos animales los sistemas GABAérgicos que deben estar involucrados en el balance entre los diferentes tipos de sueño y el sueño y la vigilia, son relativamente más sensibles a los cambios de actividad que en otras especies. En el conejo y la rata las dosis altas de BZD producen un aumento del SNMOR y un decremento del SMOR, similar al que se produce en nuestra especie a dosis menores. En nuestra especie las dosis altas, producen una depresión del SNC más profunda. Depoortere et al (1986) también reportan que los gatos y las ratas, difieren en sus reacciones ante drogas como las BZD. Rall (1990) igualmente menciona que el perfil farmacológico para una BZD dada, varía en forma pronunciada de especie en especie. Por ejemplo, las 7-nitrobenzodiazepinas como Nitrazepam y Clonazepam, inducen hiperactividad en los ratones, ratas y monos; pero no en otras especies, antes que se manifieste una evidente depresión del SNC. Así mismo el Péptido Inductor del Sueño Delta, tiene diferentes efectos en el conejo que en el gato y en el humano. En el primero refuerza el sueño delta, en cambio en las otras especies, tiene que ver más con el SP (65).

Con estos datos se puede ver claramente que cada modelo animal, tiene sus peculiaridades con respecto al modo como la actividad GABAérgica está involucrada en los procesos de balance de ambos tipos de sueño. En este sentido Moruzzi (1969) propone que la fase NMOR del sueño es una fase excitatoria y que el sueño MOR es la fase consumatoria del mismo. Sea cierto esto o no, el balance de transición entre estas fases es diferente entre las especies. Por tanto los resultados de este estudio en la rata, debieran extrapolarse al humano con el debido cuidado. Hay que recordar por ejemplo, que las ratas tienen necesidades metabólicas, una arquitectura del sueño y una complejidad cerebral diferente a nosotros; especialmente la respuesta del mecanismo que regula la cantidad de sueño MOR demuestra ser más resistente a la pérdida, que en nuestra especie. Así pues hay que repetir necesariamente este ensayo en humanos insomnes.

Otra particularidad específica de este roedor que se observó durante este trabajo fué durante el SP. Claramente apareció un trazo theta interhemisférico. Esto ya fué reportado anteriormente por Timo-Taria et al (1970). Estos autores piensan que este trazo demuestra la existencia de una estrecha relación entre áreas subcorticales límbicas, como el hipocampo dorsal y áreas corticales interhemisféricas.

Ahora bien si el receptor BZD parece estar involucrado en el sueño ¿Pudiera una disfunción de este tener que ver con el insomnio ?

Infortunadamente no existen mediciones sobre la densidad del receptor en verdaderos insomnes, no obstante, se ha medido un aumento general de la densidad de receptores después de 24 hrs de privación del sueño en rata (35). No obstante es difícil diferenciar este efecto del producido por el stress, debido a que este también induce un aumento en los receptores. Sin embargo, si

se ha detectado que los cambios genético-funcionales de este receptor en corteza, están involucrados en la diferente sensibilidad hipnótica de los ratones ante el etanol (46), (75), (78), (141).

Ahora bien, dado que las neuronas GABAérgicas son elementos moduladores de vías ejecutivas ¿Cuáles de estas pudieran estar involucradas en los efectos de las BZD, principalmente en los hipnóticos ?

Angustia e insomnio están estrechamente relacionados. Una de las respuestas más importantes ante situaciones de miedo, frustración ó novedosa, es el incremento en la vigilia y la atención creciente (42)(55). Altas dosis de angustia se asocian fuertemente con trastornos del inicio del sueño (29). Tanto el registro electroencefalográfico como la aplicación del derivado-prueba, pueden resultar angustiantes en algún grado para el animal, no obstante, se trató de ambientar a este; particularmente a la primera circunstancia. Sin embargo el ascenso inicial de la vigilia durante las primeras horas del registro, constituye una prueba de esto.

No sólo ocurre un incremento del nivel de vigilia ante situaciones de conflicto sino también se presenta la inhibición conductual. Estas son dos respuestas que forman parte de la conducta defensiva y se presentan tanto en el hombre como en gran variedad de animales; desde peces óseos hasta chimpancés (42). Igualmente el receptor BZD se presenta en todos estos animales. Lo anterior aunado al hecho de que las BZD son capaces de reducir ambas conductas, sugiere fuertemente que este modulador GABAérgico es un elemento muy importante en la desinhibición conductal, así como en el incremento de la vigilia.

Se ha propuesto para fines de análisis que la inhibición conductual es, un fenómeno que depende de altos niveles de transmisión 5 HT por parte del Rafe dorsal. Mientras que el efecto sobre el nivel de alerta, depende de bajos niveles de transmisión NA en el Locus Coeruleus.

Así existen bastantes pruebas de que las neuronas 5 HT del núcleo dorsal del Rafe, están involucradas en la inhibición conductual y que neuronas GABAérgicas de esta misma región, participan en la desinhibición (146). También se ha probado que GABA participa en otros procesos en la sensación de miedo y angustia (66). Asimismo se sabe que las BZD inhiben a la transmisión 5 HT (133). Por otro lado no hay duda que el Rafe también participa en el control de nivel de alerta. Por ejemplo la inyección de 0.5 mg de Triazolam en el Rafe dorsal de la rata, incrementa significativamente la latencia del sueño, decrementando el sueño NMOR pero sin afectar al SMOR (89). En el mismo sentido los trabajos de lesiones al Rafe que producen hipervigilancia e hiperreactividad, apoyan la idea de que los decrementos de la transmisión 5 HT de este núcleo, están asociados con altos niveles de vigilia y por tanto su activación pudiera facilitar el sueño (150). Así la estimulación eléctrica del Rafe

a baja frecuencia, produce sedación y sueño en ratas. De modo que se considera al Rafe como un promotor del sueño a través de impedir una hipervigilancia. Probablemente lo anterior se dé a través de la inhibición del los núcleos del Rafe, sobre sitios específicos de estructuras límbicas como la amígdala, que producen como parte de la expresión de conductas defensivas un aumento en el nivel de alerta. Se sabe que el núcleo dorsal del Rafe inhibe zonas amigdalares (151).

Asimismo la amígdala es otro sitio donde las BZD ejercen su efecto (108)(139). En esta estructura se encuentran gran cantidad de receptores BZD y también 5 HT (131). No obstante se propone (54) que esta estructura participa en la inhibición conductual ante situaciones de stress y además se ha probado que las inyecciones en esta área de algunos derivados BZD (108) liberan esta inhibición, no se puede descartar que también inhiban la respuesta defensiva de aumento del nivel de alerta mediada por la amígdala. Desafortunadamente no encontré trabajos que apoyen esta hipótesis.

Otro hecho que revela la relación entre los estados de ansiedad y los estados de vigilancia (principalmente los relacionados con la Serotonina), es que se ha visto que con la reducción del sueño delta motivada por las BZD, también se reducen los terrores nocturnos (152). Así mismo cuando se suspenden los tratamientos BZD, se presenta un rebote de estos momentos de pánico asociado a un rebote de sueño delta; que puede ser de largo plazo (113). Este también abarca a los episodios de sueño MOR; estos se vuelven todavía más extravagantes. En este sentido no esta claro, cuál de las fases de sueño está más implicada en el rebote de ansiedad. Mi punto de vista es que la ansiedad nocturna puede manifestarse de varias formas. Estos fenómenos hacen reflexionar acerca de que no existe una relación directa entre la angustia y los altos niveles de alerta. Parece más bien que la ansiedad se puede manifestar tanto durante la vigilia como durante el sueño. Así mismo mientras existan condiciones que activen o desactiven a estas vías 5 HT más allá de un punto crítico, ésta se seguirá manifestando aún después de que drogas como las BZD dejen de frenar esta sobreactividad. En este sentido Trimble (1990) analiza que el famoso síndrome de abstinencia de las BZD, (que por otra parte también manifiestan otras drogas GABAérgicas como el etanol ó los barbitúricos) no es otra cosa que una reasunción de la ansiedad previa. Así pues, la utilización de estas drogas para aliviar los estados de temor tanto durante el día como en la noche, sin tomar en cuenta los factores que desencadenan este desequilibrio neuroquímico, no se puede considerar como una terapia integral.

Por otro lado se sugiere que el descenso de la actividad 5 HT producida por las BZD, pudiera ser la causa de la reducción del sueño delta y el aumento de la actividad de husos. Esto se basa en la relación entre el aumento de 5 HT y el aumento de sueño lento. Así mismo su decremento afecta sobretodo a este tipo de sueño (150). Por ejemplo al igual que en el gato, en el mono se ha encontrado que el tratamiento con PCPA disminuye los fases

3 y 4, aumenta las fases 1 y 2 y no afecta al MOR. Igualmente en niños con Fenilcetonuria cuyo perfil neuroquímico es muy similar a los animales tratados con PCPA, se halló que presentan muchos y más prolongados husos de sueño (115).

Vale la pena señalar que no siempre la unión al receptor BZD implica una disminución del sueño delta ya que también se ha encontrado un aumento del sueño delta con los nuevos agonistas del receptor BZD tipo 1 como Zolpidem (67). Aunque para motivos de este trabajo las BZD clásicas tanto 1-4 como 1-5 son ligandos de ambos tipos y como ya se indicó generalmente reducen este tipo de sueño. En este sentido hay pruebas (85) que el subtipo 1 participa más en el mantenimiento del sueño que en su inducción (quizá a través del refuerzo del sueño delta). Esto refuta la hipótesis de Lippa et al (1979) donde se proponía que el receptor subtipo 1 estaba más ligado a la ansiolisis que a la hipnósis.

No obstante la inhibición GABAérgica sobre el núcleo dorsal del Rafe no explica los efectos hipnoinductores de las BZD ¿ pudiera la inhibición GABAérgica sobre otras zonas del tallo cerebral, producirlo ?.

Probablemente las neuronas GABAérgicas actúen frenando la descarga de la FR en zonas bulbares. Aunque la localización de estas es casi desconocida, el hecho de que el Clorodiazepóxido y el Flurazepam, depriman la actividad espontánea de las neuronas de esta zona reticular en ratas, junto con que estos efectos los antagoniza la Bicuculina, es una prueba en su favor (45). En este sentido las BZD a ese nivel, pudieran favorecer al circuito de retroalimentación reticulo-solitario-reticular e indirectamente promover el sueño.

Otro buen candidato para explicar no sólo el efecto ansiolítico, sino también el hipnótico en esta zona rostral, es el Locus Coeruleus. La participación de las vías NA del LC en el estado de alerta en situaciones de stress, ha sido corroborada (55). Así mismo existen pruebas en favor de la participación de este núcleo en el mantenimiento de algunos aspectos de la vigilia; especialmente la atención selectiva y la desincronización cortical (65). Por otro lado los modelos de ansiedad que miden el incremento de la vigilia asociada a esta, se ha encontrado un deterioro en el nivel de alerta después de las lesiones del LC (55). Por ejemplo, las lesiones electrolíticas de este núcleo NA, producen animales mansos que no responden a las amenazas, mientras que su estimulación produce respuestas asociadas con el miedo, además de despertar cortical. La Yohmbina y el Piperoxano que activan al LC causan ansiedad además de incremento de la vigilia. En cambio los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, tiene propiedades ansiolíticas e hipnóticas. Así mismo se sabe que el LC contiene terminales GABAérgicas de origen desconocido y que los agonistas BZD deprimen la actividad multiunitaria de ésta. Además las BZD disminuyen el recambio NA cortical y ya que esta disminución se presenta con altas dosis de Diazepam, se le asocia al efecto hipnótico de éste (36). No obstante se piensa que este descenso es indirecto a un descenso

de la actividad del LC; de donde parten las vías NA hacia la corteza. En el mismo sentido otras drogas que refuerzan a GABA y deprimen la actividad del LC, como los barbitúricos, poseen también propiedades ansiolíticas; en el sentido de disminuir los niveles de atención. Además el descenso de la transmisión NA motivado por las BZD, puede explicar el hecho de que éstas disminuyan los cambios de estados durante el sueño y contribuyan así a la sensación subjetiva de descanso, que se asocia a bajos niveles de recambio Noradrenérgico.

La reducción BZD de la actividad NA del LC, puede explicar los efectos hipnóticos tanto en situaciones de angustia como en situaciones normales. Sin embargo se ha observado que el efecto sobre el decremento del recambio de NA, produce rápidamente tolerancia (36). Müller (1987) también menciona que los efectos hipnóticos a diferencia de los ansiolíticos, producen tolerancia. Otro autores no obstante, dan pruebas de que no hay tal tolerancia. Por ejemplo Barnas et al (1991), menciona que en pacientes de edad, las BZD utilizadas crónicamente para tratar trastornos de inicio o mantenimiento del sueño, han mantenido su efecto por varios años. Igualmente Trimble (1990), sostiene que el concepto de que el efecto hipnótico de las BZD desaparece después de pocos días, no puede ser apoyado por la experiencia clínica, ya que la mejoría se sostiene mínimamente durante 22 semanas. Además señala que la tolerancia clásica a las BZD, sólo ocurre en una pequeña minoría de pacientes que usualmente tomaron grandes dosis, así como que el uso a largo plazo raramente provoca el incremento de la dosis.

En este sentido Müller (1987) señala que el tratamiento crónico con dosis muy altas de BZD, resultan en una subsensibilización del receptor BZD y que este fenómeno es rápidamente reversible. Los tratamientos con antagonistas y agonistas inversos por el contrario, hipersensibilizan al receptor BZD. De manera curiosa el receptor GABA se hipersensibiliza, aumentando hasta 6 veces su densidad normal en algunas regiones, como si tratara de compensar la pérdida de su reforzador. Todos estos cambios en la densidad del receptor BZD, sugieren que verdaderamente forma parte de un mecanismo regulatorio del SNC. Ya que al igual que todos los otros receptores, también presenta estos mecanismos compensatorios (12).

El descenso de la transmisión NA puede explicar también, la reducción del SP que se observa en varias especies con la aplicación de dosis mayores de BZD. Los efectos tanto de agonistas, precursores como antagonistas NA, sugieren que esta catecolamina juega un papel dentro del sueño MOR (65). Así mismo, Adrien & Dugovic (1984) mencionan que el sistema NA del LC, está involucrado en la síntesis o liberación de factores inductores del SP que se acumulan durante la vigilia y se consumen durante ésta. De modo que inhibiendo éstos, se debe reducir también el SMOR.

No obstante lo anterior, las neuronas colinérgicas de tegmento pontino, deben ser el blanco principal que debieran inhibir las BZD para retrasar la aparición del SP. Los agonistas colinérgicos, sobre todo los muscarínicos, inducen el cambio de SNMOR a SMOR en ratas y gatos, así como reducen la latencia de aparición (150). En el humano también aumentan su frecuencia. Infortunadamente no encontré información puntual al respecto; aunque se sabe que las BZD deprimen la transmisión ACh en los hemisferios cerebrales y sistema límbico, a dosis que no influyen a los sistemas 5 HT, NA e histamínicos (22). Sin embargo es obvio que las BZD no deben inhibir a estas vías sino más bien a otras que controlan a estas. De este modo las transiciones del sueño MOR al sueño MOR se volverían más frecuentes como ocurrió en este estudio.

A nivel ponto-bulbar también se encuentran las estructuras que gobiernan los eventos fásicos del SP, como los MOR y las mioclonias. De acuerdo a Gaillard & Blois (1989), el Flunitrazepam reduce en el humano los MOR. Rall (1990) también señalan que las BZD producen un decremento de estos movimientos, durante el sueño paradójico. La estructura rostral que puede estar involucrado en lo anterior, sería las neuronas que se encuentran en el complejo núcleo vestibular lateral (118). Prieto-Huesca (1991), menciona también que estos núcleos pontinos intervienen en este tipo de eventos fásicos. Este complejo constituye un circuito que se origina en las aferentes primarias del aparato vestibular, de ahí conecta con estas neuronas de segundo orden del núcleo vestibular. Estas llevan sus eferencias a través de las fibras de Mossy hacia cerebelo ó a varios núcleos motores, entre ellos a los oculomotores. Del cerebelo vía las células de Purkinje, parte una eferencia inhibitoria postsináptica que regresa al núcleo vestibular. Se ha visto que las neuronas de este núcleo pueden inhibir mediante la transmisión GABAérgica, a las neuronas oculomotoras del conejo durante la vigilia (117). Así como se ha podido lograr un bloqueo de esta inhibición con Picrotoxina. Así mismo el Diazepam, refuerza el circuito inhibitorio postsináptico de las células de Purkinje (45). Este circuito no sólo gobierna los movimientos oculares sino además el equilibrio y esto puede explicar los efectos benéficos de las BZD sobre algunas formas de vértigo y a dosis altas, la ataxia. Por ejemplo los tratamientos que elevan el nivel de GABA en las ratas, producen un decremento en la ejecución fina; particularmente referida a ejecutar tareas que requieren de balanceo ó coordinación motora (65). Hay que agregar que las células de Purkinje de la corteza cerebelosa, al igual que las demás células inhibitorias de ésta, es decir, las células en canasta, las estrelladas y las de Golgi son GABAérgicas. Por lo cual es fácil entender porque existe una muy alta densidad de receptores BZD en este sitio y en todas ellas se ha comprobado, el refuerzo de la inhibición GABAérgica de varios agonistas BZD. En este sentido tomando en cuenta la función coordinadora sobre el movimiento que lleva a cabo el cerebelo, se puede pensar que las BZD a ese nivel pueden actuar también como miorelajantes de la musculatura voluntaria en general (45).

Infortunadamente en muy pocos animales implantados se pudo conseguir que los electrodos registrarán los movimientos oculares, de manera que no fué posible verificar con la debida certeza, si el compuesto-prueba fué capaz de reducir estos movimientos. No obstante se ha reportado, que estos movimientos oculares generalmente se asocian a las mioclonias (65). Así de forma indirecta, se puede conocer si hubo cambios en el nivel de actividad de estas motoneuronas. La revisión de las mioclonias mostró que no existen diferencias significativas entre ambos lotes. Lo que si se observó, fué que estos espasmos se asocian a la aceleración del ritmo theta (que más bien es alfa).

Sin embargo por varias razones lo anterior no debe tomarse como una evidencia definitiva. La más importante es que se trata de una evidencia indirecta. Además en el trabajo de Gaillard & Blois (1989) no se consiguió revertir con una alta dosis de Flumazenil, los efectos depresores del Flunitrazepam sobre los MOR. Los autores se lo atribuyen como ya se discutió, a que los sistemas GABAérgicos que controlan los MOR tienen una gran cantidad de receptores de reserva; de modo que se necesita la ocupación de una buena porción, para activar el efecto hiperpolarizante. Si pensamos que la dosis que se utilizó fué mínima, es muy posible, que la transmisión GABAérgica de estos sistemas no fuera reforzada. Aunado esta el hecho que no está suficientemente claro, como se discutirá mas adelante, si el derivado 1-5 BZD es ó no un agonista parcial.

No obstante que el derivado 1-5 BZD no mostró reducir las mioclonias, vale la pena hablar acerca de los posibles sitios donde los agonistas del receptor BZD, pudieran actuar deprimiéndolos.

Se ha encontrado que los agonistas del receptor BZD, refuerzan la inhibición presináptica del reflejo monosináptico, e igualmente la inhibición postsináptica de las motoneuronas, por aferentes que descienden de la formación reticular pontina y bulbar. Con respecto a esta última, se ha sugerido que aunque la Glicina es el principal neurotransmisor, participa también el GABA (45). Esto debido a que la última fase de este efecto, es bloqueado por Bicuculina y no por Estrignina (además de reforzado por BZD). Así mismo otras interneuronas dentro de la espina dorsal, son inhibidas por microiontoforesis de GABA y reforzadas por BZD. Todo lo anterior da pie a explicar porque las BZD reducen la actividad refleja, e inducen una relajación muscular. No obstante esta relajación no se profundiza durante el sueño; principalmente durante el MOR, sí podría ayudar mantenerlo y brindar la sensación de descanso. Incluso Hendrick et al (1989) y Snobgrass (1990) mencionan que las BZD, son terapéuticamente valiosas en el control de las mioclonias patológicas durante el sueño (aunque el efecto declina con la administración crónica debido a la tolerancia). En este sentido Haefely & Polc (1986) señalan que el refuerzo de la inhibición de las células de Purkinje con microiontoforesis con GABA, se reduce con tratamientos crónicos con Flurazepam.

Ahora bien en el caso de los agonistas parciales, la relajación muscular así como la hipnósis, no ocurre. Si el derivado 1-5 BZD se tratara de un agonista parcial debiera comportarse de igual forma. Este no redujo los eventos fásicos pero si mostró efectos hipnóticos. ¿cómo es esto posible? Una salida al problema podría estar en la hora de aplicación del fármaco. Generalmente las pruebas sedativas se realizan en momentos del día, en donde el nivel de actividad es máximo. Así cuando se utilizan ratas, se les invierte previamente el ciclo de iluminación para que aunque se les registre durante el día, éstas se encuentran en su máximo nivel de actividad. Depoortere et al (1986) comentan que durante estos periodos, es más fácil discernir la duración del efecto hipnótico. De modo que al haber hecho la prueba durante el momento en que las ratas duermen, los mecanismos depresores naturalmente presentes en ese momento pudieron haber potenciado la dosis baja utilizada y lograr así un aumento del tiempo total de sueño. Lo anterior pueda traer un cierto nivel de incertidumbre en las conclusiones, impidiendo establecer con certeza si se trata de un agonista total ó parcial hasta que se realicen las pruebas de funcionamiento psicomotor. En este sentido vale la pena hablar en adelante, de las estructuras diencefálicas que gobiernan los ritmos biológicos.

Ya se comentó que una estructura importantísima en la regulación del ritmos biológicos, es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (65). Turek & Losee-Olson (1986) mencionan que tanto los cuerpos celulares como los axones de este núcleo, contienen sinápsis GABAérgicas. Además reportan que Triazolam fué capaz de alterar el ritmo de este reloj biológico. Es importante mencionar que Copinschi et al (1990), encontró que esta BZD puede cambiar los ritmos circádicos, aunque la dirección y magnitud de este cambio depende de la hora de administración. Por ejemplo en el hámster, la administración al comienzo de la noche no produce cambios. En este sentido quizá pudiera ser más efectiva en el periodo de descanso y poder explicar porque, en este estudio y en otros, las BZD ayudan a resincronizar el reloj biológico y así reestablecer el sueño. Hay que recordar además que la curva dosis respuesta del refuerzo de GABA por BZD, es mayor cuando la transmisión GABAérgica es media y no mínima ó máxima. Si los datos de Gross (1983) son precisos acerca de que el pico de actividad del NSQ en la rata ocurre en el periodo de actividad, la inhibición GABAérgica reforzada por las BZD durante el periodo de reposo, podría favorecer así el sueño. Asimismo se ha encontrado que al menos en tronco y corteza la densidad de los receptores BZD cambia de acuerdo a un ritmo circádico (32).

Por otro lado un posible mecanismo intermediario podría ser la liberación del péptido intestinal vasoactivo. Existe un indicio que la inhibición hipotalámica está relacionada con la liberación de este péptido hipnoinductor; ya que la Serotonina en el tercer ventrículo aumenta su liberación. Esto permitiría explicar porque las BZD, son útiles en el tratamiento del insomnio debido al trastorno del ritmo sueño-vigilia. Además, la hipotermia que causan las BZD, también se relacionaría con el

refuerzo de la inhibición GABAérgica de este núcleo hipotalámico. Hay que recordar que el NSQ, también gobierna el ritmo circádico de la temperatura corporal.

Otro buen candidato para explicar los efectos hipnoinductores podría ser el diencéfalo. Por ejemplo los diversos núcleos hipotalámicos, difieren en su densidad de receptores GABA y BZD. No obstante el conocimiento de los circuitos GABAérgicos, según Haefely & Polc (1986), es muy limitado. Aunque señalan que la reducción de algunas actividades autonómicas, junto con la reducción de las respuestas endócrinas al stress, es razonable que se deban a circuitos GABAérgicos de esta región. Referente al sueño Mendelson (1990), encontró que a diferencia de lo que sucede en el Rafe dorsal, las inyecciones iontoforéticas de Triazolam al área preóptica media del hipotálamo, refuerzan el mantenimiento del sueño. Igualmente Valerio & Massoti (1988) encontraron cambios EEG, consistentes en periodos de sedación y actividad con tres diferentes BZD aplicadas intraventricularmente. Además, la participación de elementos GABAérgicos, lo sugiere el hecho de que las inyecciones de Muscimol al tercer ventrículo de la rata, producen después de un primer periodo de estimulación locomotora y desincronización, un periodo de sueño EEG y conductual. En este caso Bagetta et al (1987) comentan que el pretratamiento con Diazepam, abole ó reduce esta respuesta; mostrando así el fenómeno de tolerancia.

Otro punto muy importante en el diencéfalo es la epífisis. Se mencionó que tanto la melatonina como el péptido inductor del sueño delta así como la vasotocina, se han encontrado en esta glándula y todos estos tiene propiedades hipnóticas (65). Por otro lado se ha encontrado (106) que estos efectos hipnóticos están mediados por un vía GABAérgica hacia el Rafe y en este sentido las BZD pudieran favorecerlo. Según Surayani-Cadotte et al (1987), se han encontrado tanto receptores BZD centrales como periféricos en la pineal; de modo que su activación pudiera aumentar también su liberación y promover el sueño. También se mencionó que existen receptores BZD en la pituitaria (131). Sin embargo, la información al respecto de los niveles de algunas hormonas de la pituitaria ó de la epífisis es ambigua. En el humano se ha medido que el Triazolam a la hora de acostarse en sujetos sanos, no afecta los niveles promedios de cortisol, melatonina ó la cantidad de GH, así tampoco se altera la sincronización del comienzo del ritmo de la melatonina y cortisol (aunque la subida de la concentración de la primera se postergó casi una hora) (23). Un cambio importante se detectó en los niveles de prolactina, aumentó 3 veces su concentración e incluso este incremento se mantuvo por la mañana, normalizándose hasta el mediodía. Rall (1990) reporta, no obstante, que las BZD no influyen en los ritmos diarios de prolactina, ni de GH, ó LTH. Oswald (1983) menciona que el Triazolam y el Loprazolam, se asocian con una tendencia al decremento de cortisol en orina y que al retiro de estas, se sigue un rebote considerable. Es claro que es necesario investigar más.

Así mismo se mencionó que la reducción de la transmisión colinérgica del hipotálamo anterior, tiende a reducir el sueño (150). Así también se ha visto que las BZD reducen la transmisión Ach a nivel del sistema límbico y corteza (22); de modo que no es congruente lo anterior con los efectos hipnóticos de las BZD. Aunque si quizá tuviera alguna relación con la reducción del sueño delta y el aumento de la actividad beta que provocan las BZD y que así mismo ocurre con la destrucción colinérgica en este sitio.

Con respecto a la región talámica media, no encontré información que señale que los agonistas del receptor BZD inhiban alguna transmisión en particular. De hecho, si se toma en cuenta que más bien estos compuestos favorecen enormemente la aparición de husos de sueño, sería lógico pensar que no existe tal inhibición. Sin embargo si podría haber alguna, en aquellas estructuras del tallo cerebral, como la FR mesencefálica, que pueden influir en la región talámica media y así permitir que las respuestas reclusantes se presenten continuamente. En este trabajo únicamente se encontró la tendencia a aumentar este tipo de actividad. No obstante no se debe tomar este resultado muy en serio; sólo se contabilizó durante un periodo muy breve del registro de manera que no se sabe (por la resolución baja de la velocidad del papel) que sucedió durante casi el 95 % del tiempo restante. Recomendaría en lo futuro, hacer registros a mayor velocidad aunque fuera durante menor tiempo, ó bien tomando muestras de diferentes tiempos para abarcar todo el día.

Existe un reporte que se refiere más bien a la región talámica ventroposterolateral; en donde se menciona que las microinyecciones de GABA en gatos libres, inducen un incremento significativo del sueño, en particular el MOR (61). Esto pudiera ser muy relevante para el caso de este estudio, donde se observó un incremento del SP.

También, es necesario investigar si existe alguna relación entre las BZD y la liberación y/o degradación del Factor S.

Así mismo Koella (1984) señala que el circuito cortico-reticular, es capaz de modular la irritabilidad tanto de toda la corteza como de zonas específicas. Existe una gran densidad de receptores BZD en corteza; así que ésta pudiera ser otro sitio de acción de las BZD que promoviera el sueño.

Con respecto a la aferencia sensorial, casi no hay información que los agonistas BZD tengan efectos antinocioceptivos. Se piensa que los distorsiones en la percepción en los sobredosis, se deben a cambios en el nivel de atención y no a la modificación de la transmisión sensorial de la espina (45). Así pues, quizá los efectos hipnóticos de las BZD no se puedan atribuir a un descenso de la aferencia sensorial primaria; aunque hay que investigar más al respecto de algunas estructuras de relevo como se mencionó en tálamo lateral o por ejemplo en el bulbo olfatorio. En la rata la mayor densidad de

receptores BZD centrales se haya en este sitio (131), además que hay que recordar la relevancia que tiene este sentido para estos animales.

Por último, la hipótesis de la interrelación BZD-GABA no siempre parece explicar todo el perfil farmacológico de las BZD. Por ejemplo no obstante existen varias pruebas ya mencionadas de la participación de neuronas GABAérgicas en la angustia, la utilización del agonista no GABAérgico, Buspirona, se ha visto que la reduce; aunque no es capaz de mejorar los trastornos del sueño causados por situaciones conflictivas (109). Así mismo, una variedad de estimulantes ó convulsivos no GABAérgicos tiene efectos ansiogénicos, mientras que antidepresivos tricíclicos, opiáceos y los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos tienen efectos ansiolíticos. Todo lo anterior muestra, que la modulación GABAérgica en particular la reforzada por el receptor BZD, no es el único mecanismo involucrado en la ansiedad.

Así mismo existen trabajos donde los efectos hipnóticos del Flurazepam a concentraciones terapéuticas, no son sensibles a los antagonistas GABA como Picrotoxina. Mendelson (1982), no pudo revertir los efectos hipnóticos sobre el TTS de la rata de 40 mg/kg de Flurazepam con 3 mg de Picrotoxina. Un bloqueador del ionóforo de cloro, el IPB, tampoco puede antagonizar estos efectos, así como tampoco puede alterar la latencia del sueño ó su tiempo total por sí mismo. El Muscimol tampoco es eficaz para reforzarlo (88). Sin embargo Hafely & Polc (1986) señalan que existe evidencia múltiple que la prodroga Flurazepam, tiene propiedades no compartidas por otras BZD. Parece que su mecanismo de acción no es el refuerzo del ionóforo cloro vía GABA, sino que involucran aumento de conductancia al Calcio. Por ejemplo el bloqueador del canal de calcio Nifedipina, puede bloquear el efecto promotor del sueño del Flurazepam. Por el contrario un agonista de este canal, el Bay K 8644, sí lo refuerza; aunque en ambos casos no presentan efectos por sí mismos (88). Asimismo el trabajo de Sachais et al (1990) con otras BZD como Temazepam y Triazolam no apoyan que sus efectos estén mediados por el canal de Calcio.

Tampoco se puede descartar del todo la participación de la Adenosina en el efecto producido por dosis clínicas de BZD. Según Phillis & O'Regan (1988) concentraciones relativamente bajas del antagonista del receptor de adenosina Teofilina, revierte los efectos depresores de las BZD. Asimismo no hay duda que esta purina participa en el proceso de inhibición del SNC, incluyendo al sueño. Por ejemplo la administración de sobredosis de Teofilina causa, frecuentemente irritabilidad, inquietud, insomnio, hiperexcitabilidad de reflejos, espasmos musculares y convulsiones (122).

## CONCLUSIONES

- 1.- El compuesto a esta dosis, refuerza positivamente a ambos tipos de sueño. Sin embargo el efecto sobre el sueño MOR es muy significativo.
- 2.- Este compuesto mostró que es capaz de fraccionar el ciclo de sueño de la rata, sobre todo al final de su periodo de reposo. Este fraccionamiento se debe principalmente, a un aumento de los episodios paradójicos, sobre todo los de duración breve. Es decir, promueve los constantes cambios entre los dos tipos de sueño.
- 3.- Los resultados del análisis del curso temporal de los efectos de este compuesto, indican que se trata de una BZD de lenta absorción y/o distribución; por lo que no afectó las latencias de aparición de ambos tipos de sueño.

Finalmente hay que agregar que en la rata además del ritmo ultradiano sueño NMOR-sueño MOR, existe también un ritmo dentro de éste último que se observa en la frecuencia de la actividad neural interhemisférica (ritmo theta).

## LITERATURA CONSULTADA

- 1.- Adrien J. & Dugovic C. (1984) "PS-inducing factor and the NAdrenergic System" Eur.J.Pharmacol.100:223-26.
- 2.- Anónimo. (1990) "Imovane (zopiclona).Una nueva visión del sueño" Boletín de Información Médica presentado por Rhone-Poulenc Pharma Uruguay S.A. en el 3er congreso de la Sociedad Latinoamericana para el estudio del Sueño.Montevideo, Uruguay. p.12-23
- 3.- Arkin H. & Cotton R.R. (1950) "Tables for statisticians" Edit. Barnes & Noble Inc.New York p.116
- 4.- Ayala-Guerrero F., Vargas-Reyna L., Taboada J., Martínez R., Cortes E. (1991) "Sleep effects of the 7(p-Bromophenyl)-8-phenoxy-4-5, Benzo-3-aza-2-nonem" Proc.West.Pharmacol.Soc.34:297-302.
- 5.- Ayala-Guerrero F., Vargas-Reyna L., Taboada J., Martínez R., Cortes E. (1990) "Efecto de un derivado de la 1-5, Benzodiazepina sobre el sueño" Gac.Med.Mex.126(6):519-22.
- 6.- Baggetta G., Sarukada S., Corasaniti M.T., Froio F., Nistico G. (1987) "Behavioural and electrocortical changes induced by muscimol in rats" Neuropharmacology 26 (7A):725-30.
- 7.- Barnas C., Fleischhachaker W.W., Withworth A.B., Schett P., Stuppach C., Hinterhuber H. (1991) "Characteristics of Benzodiazepine long-term users:Investigation of Benzodiazepine consumers among pharmacy customers" Psychopharmacology 103(2):233-39.
- 8.- Belavin A. & Nicholson A.N. (1987) "Rapid Eye Movement Sleep in Man:Modulation by Benzodiazepines" Neuropharmacology 26(5):485-91.
- 9.- Benington J.H., Traschel L., Edgar D.M., Heller H.C., Dement W.C. (1991) "Rem-sleep expression increases progressively during recovery sleep in rat with lesions of the suprachiasmatic nuclei" Sleep Res. 20A,21.
- 10.- Boberly A.A. (1982) "A two process model of sleep regulation" Human Neurobiology 1:195-204.
- 11.- Boberly A.A. & Neuhans H.U. (1978) "Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod continuous darkness and continuous light" J.Comp.Physiol.128:37-46.
- 12.- Bockart J. (1986) "Los receptores membranales" Mundo Científico.6(62):960-68.

- 13.- Bowery N.G., Pratt G.D., Knott C. (1990) "GABA<sub>b</sub> receptors: Past, Present and Future" in: GABA<sub>b</sub> Receptors in Mammalian Function. Bowery N.G., Bittiger H., Olpe H.R. Eds. p.234-45
- 14.- Bowling A.C. & De Lorenzano R.J. (1982) "Micromolar affinity of the Benzodiazepines receptors: Identification and characterization in central nervous system" *Science* 216:1247-50.
- 15.- Braithwaite A.R. (1990) "The impact of the pharmacokinetics" in: *The anxiolytic jungle. Where next?* Wheatley D. Ed. John Wiley & Sons p.37-48.
- 16.- Bremer F. (1980) "Biology of sleep. An interdisciplinary survey" *Experientia* 36(1):1-3.
- 17.- Bremer F. (1935) "Cervau isole et physiologie du sommeil" *C.R.Soc.Biol.* 118:1235-41.
- 18.- Campbell S.S. & Tobler I. (1984) "Animal sleep. A review of sleep duration across phylogeny" *Neurosci Biobehav. Rev* 8(3):269-300.
- 19.- Caraveo J., Caltayud A., López S. (1985) "Evaluación de la Salud Mental ocupacional" *Sal. Publ. Mex. Epoca V*;16(5):721-28.
- 20.- Clarenbach P., Birmanns B., Kratzchmar S., Jaursch-Hanke C. (1985) "Sleep patterns and nocturnal plasma profiles of HGH, prolactin and cortisol in man after the serotonin antagonist, Ritaserin, and the GABA agonist Gabapentin" *Sleep Res* 15:29.
- 21.- Coenen A.M. & Van Luijtelaar E.L. (1989) "Effects of diazepam and two beta-carbolines on epileptic activity and on EEG and behaviour in rats with absence seizures" *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32(1):27-35.
- 22.- Consolo S., Garattini S., Ladinsky H. (1975) "Action of the Benzodiazepines on the cholinergic system" in: *Mechanism of action of Benzodiazepines. Advances in Biochemical Psychopharmacology.* Costa E. & Greengard P. Eds. Raven Press. New York. Vol 14:63-82
- 23.- Copinschi G., Van Onderbergen A., L'Hermite-Baleriaux M., Szyper M., Caufriez A., Bosson D., L'Hermite M., Robyn C., Turek F.W., Van Cauter E. (1990) "Effects of the short acting benzodiazepine Triazolam taken at bedtime on circadian and sleep-related hormones profiles in normal men" *Sleep* 13(3):232-44.
- 24.- Cordeau J.P. & Mancina M. (1959) "Evidence for the existence of an electroencephalographic synchronization mechanisms originating in the lower brain stem" *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 11:551-64.
- 25.- Crick F. & Mitchison G. (1983) "The function of dream sleep" *Nature* 304/4(7):111-114.

- 26.- De la Fuente R. (1982) "Acerca de la Salud Mental en México" Salud Mental Vol 5(3)p. 56-78
- 27.- Delamonica E.A. (1984) "Electroencefalografía" Editit. El Ateneo 2da.ed p 50-52.
- 28.- De Mendoza J.L.J., Gauthier P., Rodi M., Roux R., Gottesmann (1972) C. C.R.Soc.Biol.165:73-9.
- 29.- Dement W.C., Seidel W., Carskadon M. (1966) "Daytime alertness, insomnia and benzodiazepines" Sleep 5:S28-S45.
- 30.- Denoyer M., Salilano A.M., Kitahama K., Aubert C., Jouvet M. (1989) "Reversibility of para-chlorophenylalanine induced insomnia by intrahypotalamic microinjection of L-5 hidroxitriptophan" Neuroscience 28:83-94.
- 31.- Depoortere H., Decobert M., Granger P., Riou-Marle F. (1986) "Hypnotics clinical value of Pharmacoo-EEG methods" Neuropsychobiology 16(2-3):157-62.
- 32.- Drucker-Colin R. & López Colomé A.M. (1990) "Chloramphenicol modifies Benzodiazepina receptor rhythm in the pontomesencephalic formation of the rat" Brain Res.517:347-50.
- 33.- Ellingson R.J. (1972) "Development of the wakefulness-sleep cycle and associated EEG patterns in mammals" in:Sleep and the Maturing Nervous System. Clements C.D., Purpura D.P., Mayer F.E. Eds.Academic Press p 166-173.
- 34.- Fevale E., Loeb E., Rossi G.F., Sacco G. (1961) "EEG synchronization and behavioural signs of sleep following low frequency stimulation of the brain stem reticular formation" Arch.Ital.Biol. 99:1-22
- 35.- Freidman L., Bergmann M., Rechtschaffen A. (1979) "Effects of sleep deprivation on sleepiness, sleep intensity and subsequent sleep in the rat" Sleep 1:369-91
- 36.- Fuxe K., Agnat L.F., Belome P., Hokfelt T., Lidbrink P., Ljungblahl M., Pérez de la Mora M., Ogren S.O. (1975) "The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamine neurons" in: Mechanism of Action of Benzodiazepines.Advances in Biochemical Psychopharmacology. Costa E. & Greengard P.Eds.Raven Press.New York. Vol 14:45-62
- 37.- Gaillard J.M. & Blois R. (1989) "Differential effects of flunitrazepam on human sleep in combination with flumazenil" Sleep 12(2):120-32.
- 38.- Gaillard J.M. (1980) "Electrophysiological semiology of sleep" in:Biología of sleep.An interdisciplinary survey.Experientia 36(1):3-6.

- 39.- Gallager W.D. (1982) "Benzodiazepines and Gamma-Amino Butyric Acid" Sleep 5:53-511
- 40.- Ganong W.F. (1990) "Fisiología Médica" Edit. El Manual Moderno.México,D.F.
- 41.-Gottesmann "REM Sleep in the rat." (1972) C. C.R.Soc.Biol.158:1829-34
- 42.- Gray J.A., Quintero S., Mellanby J., Buckland C., Fillenz M., Fung S.C. (1984) "Soma biochemical, behavioural and electrophysiological test of the GABA hypothesis of antianxiety drug action of the benzodiazepines" in:Actions and Interactions of GABA and Benzodiazepines. Bowery N.G.Ed.Raven Press.New York.p239-61.
- 43.- Gross G.A. (1983) "Regulation of circadian sleep-waking cycle" in: Sleep 1982.Proc.Eur.Congress Sleep Res.Koella W.P. Ed.Karger Basel p19-29.
- 44.- Guyton A.C. (1978) "Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso" Edit.Interamericana.México. p67-98.
- 45.- Haefely W. & Polc P. (1986) "Physiology of GABA enhancement by Benzodiazepines and Barbiturates" in:Benzodiazepines/GABA receptors and funtional properties.Receptor Biochemistry and Methodology. Craig J.V. & Olsen R.W. Eds.Vol 5.Alan R. Liss Inc.New York.p97-133.
- 46.- Harris R.A. & Allan A.M. (1989) "Genetic differences in coupling of benzodiazepine receptors to chloride channels" Brain Res.490(1):26-32.
- 47.- Hendrick J.C., Lager A., O'Brien D., Morrison A.R. (1989) "Movement disorders during sleep in cats and dogs" J.Am.Vet.Med.Assoc.1;194(5):686-89.
- 48.- Hess W.R. (1954) "The diencephalic sleep center" in:Brain mechanisms and consciousness. Adrian F.D., Bremer F., Jasper H.H., Delafresnaye J.R.Eds. Thomas Springfield IL p117-25.
- 49.- Hindmarch I. & Parrot C. (1978) "The effect of a sub-chronic administration of three dose levels of a 1-5 Benzodiazepine derivative Clobazam on subjective assessments of sleep and aspects of psychomotor performance the morning following night time medication" Arzneim Forsch.Drug Res.28(II):2169-72.
- 50.- Horne J. (1988) "Why we sleep? The functions of sleep in humans and other mammals" Oxford University Press.U.K. p310-314.
- 51.- Huttenlocher P.R. (1961) "Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking" J. Neurophysiol.(24):451-68.

- 52.- Inoue S. (1985) "Sleep substances: Their roles and evolution" in: Endogenous sleep substances and sleep regulation. Inoue S. & Boberly A.A. Eds. Japan Sci. Press. Tokyo and UNU Science Press. Utrecht, Netherlands. p 3-12.
- 53.- Inouye S.T. & Kawamura H. (1979) "Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic island containing the supraquiasmatic nucleus" Proc. Nat. Acad. Sci. USA 76:5962-66.
- 54.- Iversen L. (1983) "Biochemical characterization of benzodiazepine receptor" in: Benzodiazepines Divided; A multidisciplinary review. Trimble M.R. Ed. John Wiley & Sons. p 79-85.
- 55.- Iversen S. (1983) "Where in the brain do benzodiazepines act? in: Benzodiazepines Divided; a multidisciplinary review. Trimble M.R. Ed John Wiley & Sons. p 167-85.
- 56.- Johns M.W., Gay T.J., Masterton J.P., Brunce D.W. (1984) "Relationship between sleep habits adrenocortical activity and personality" Psychosom. Med. 33:499-508
- 57.- Jouvet M. (1962) "Recherches sur le structures nerveuses et les mecanismes responsables des differentes phases du sommeil physiologique" Arch. Ital. Biol. 100:125-206.
- 58.- Jouvet M. & Delorme J.F. (1965) "Locus coeruleus et sommeil paradoxal" C.R. Soc. Biol 159:895-99.
- 59.- Jouvet M. (1969) "Biogenic amines and states of sleep" Science 16:32-41.
- 60.- Jouvet M., Astic L., Lacote D. (1969) "Ontogenesis of the sleep states in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month" Developmental Psychobiology 2(4):216-39.
- 61.- Juhasz G., Emri Z., Kekesi K., Pungor K. (1989) "Local perfusion of the thalamus with AGAB increases sleep and induces long lasting inhibition of somatosensorial event-related potentials in cats" Neurosci. Lett. 103(2):229-33.
- 62.- Keelson C.M., Gray S.M.B., Lawson D.H. (1978) "Clobazam, a new hypnotic ? Br. J. Clin. Pharmac. 6:243-46.
- 63.- Kittrell E.M.W. & Satonoff E. (1986) "Development of circadian rhythm of body temperatures in rats" Physiol. Behav. 38(1):99-104.
- 64.- Kleitman N. (1963) "The sleep-wakefulness" 2da Ed. University of Chicago Press, Chicago.
- 65.- Koella W.P. (1984) "The organization and regulation of sleep" Experientia 40(4):309-38.

- 66.- Krogsgaard Larsen P., Falch E., Jacobsen P. (1984) "GABA Agonists: Structural Requireriments for interaction with the GABA Benzodiazepine Receptor Complex" in: Action and Interaction of GABA and Benzodiazepines. Bowery N.G.Ed Raven Press, New York. p109-31.
- 67.- Langtry H.D. & Benfield P. (1990) "Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutical potential" *Drugs* 40(2):291-313.
- 68.- Lavie P. (1979) "Rapid eye movements in REM sleep-more evidence for a periodic organization" *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 46:683-88.
- 69.- Lavie P., Peled R., Wollman M., Zomer J., Tzischinsky O. (1987) "Agonistic like effects on the Benzodiazepine receptor of antagonist Ro 15-1788" *Neuropsychobiology* 17 (1-2):72-6.
- 70.- Lindsey D.B., Bowden J., Magoun H. (1949) "Effect upon EEG of acute injury to the brain stem activating system" *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* (1):475-86.
- 71.- Lindsey D.B., Schreier L.H., Knowles W.B., Magoun H.W. (1950) "Behavioural and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat" *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 2:483-98.
- 72.- Lippa A.S., Coupet J., Greenbalt E.N., Klepner C.A., Beer B. (1979) "A synthetic non-benzodiazepine ligand for Benzodiazepine receptor: A probe for investigating neuronal substrates of anxiety" *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 11:96-106.
- 73.- Magoun H.W. (1963) "El cerebro despierto" Edit. Prensa Médica Mexicana p152-55.
- 74.- Markowka A.L., Stone W.S., Ingram D.K., Reynolds J., Gold P.E., Conti L.H., Pontecorvo M.J., Wenk G.L., Ohon D.S. (1989) "Individual differences in aging: behavioural and neurobiological correlates" *Neurobiol. Aging* 10(1):31-43.
- 75.- Marley R.J. & Wehner J.M. (1987) "GABA enhancement of flunitrazepam binding in mice selectively bred for differential sensitivity to ethanol" *Alcohol Drug Res.* 7(1):25-32.
- 76.- Mc Carley R.H. & Hobson J.A. (1975) "Neural excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model" *Science* 189:58-60.
- 77.- Mc Carley R.H. & Hobson J.A. (1981) "The neurobiological origins of Psychoanalytic dream theory" *Am.J. of Psychiatry* 138(7):904-12.

- 78.- Mc Intyre T.D., Trullas R., Skolnick P. (1988) "Differences in the biophysical properties of the BZD/GABA receptors chloride channel complex in long sleep and short sleep mouse lines" *J.Neurochem.* 51(2):642-7.
- 79.- Mendelson B.W., Fred W., Gillin J.C., Wyatt C. (1980) "The effect of GABA agonist and antagonist on sleep and behavior in the rat" *Sleep Res.*9:54
- 80.- Mendelson W.B. (1982) "Is the sleep-inducing property of Benzodiazepines mediated by GABA? Studies with Picrotoxinj and Flurazepam" *Sleep Res.*11:64.
- 81.- Mendelson B.W., Steven M.P., Skolnick P. (1982) "Does the Benzodiazepines receptor play a role in sleep? Studies of stereospecificity" *Sleep Res.*11:65.
- 82.- Mendelson B.W., Cain M., Cook J.M., Paul S.M., Skolnick P. (1982) "Is the sleep-inducing effect of Flurazepam mediated by the Benzodiazepine receptor? Studies with 3-hydroximetil-B-carboline (3-HMC) a benzodiazepine receptor antagonist" *Sleep Res* 11:67
- 83.- Mendelson W.B., Martin J., Paul S.M., Skolnick P., Cook J.M. (1983) "Effects of a relatively stable Beta-carboline on sleep in the rat" *Sleep Res.* 12:11
- 84.- Mendelson B.W., Martin J.V., Wagner R., Skolnick P. (1985) "Awakening effect of Benzodiazepine B<sub>10</sub>- is blocked by CGS 8216" *Sleep Res.*14:44
- 85.- Mendelson B.W., Martin V.J., Wagner R., Skolnick P. (1985) "Are the subtypes os Benzodiazepine receptors associated with different functions ? Studies with CL 218 872" *Sleep Res.* 14:43
- 86.- Mendelson B.W., Wagner R., Skolnick P., Martin V.J. (1985) "Is barbiturate binding at the benzodiazepine receptor complex associated with its pharmacological properties? Studies of sleep" *Sleep Res.* 14:42
- 87.- Mendelson B.W., Martin V.J., Perlis M., Wagner R. (1986) "Lack of effect of nifedipine on sleep induction by pentobarbital" *Sleep Res.* 15:37
- 88.- Mendelson B.W., Martin V.J., Wagner R. (1986) "A calcium channel agonist potentiates hypnotic effects of Flurazepam" *Sleep Res.* 15:38
- 89.- Mendelson W.B., Martin V.J., Perlis M., Wagner R. (1987) "Aurosal induction by injection of Triazolam into dorsal raphe nucleus of rats" *Neuropsychopharmacology* 1(1):85-8.
- 90.- Mendelson W.B., Martin V.J., Perlis M., Wagner R., Majewska M.D., Paul S.M. (1987) "Sleep induction by an adrenal steroid in the rat" *Psychopharmacology* 93:226-29.

- 91.- Mendelson W.B. & V.J. Martin (1990) "Does a GABA agonist alter the hypnotic effects of flurazepam? Sleep Res. 19:76
- 92.- Mendelson W.B. (1990) "The search for the hypnogenic center" Prog. Neuropsychopharmacolo. Biol. Psychiatry 14(1):1-12
- 93.- Mistlberger R.E., Bergmann B.M., Waldenar W., Rechtschaffen A. (1983) "Recovery sleep following sleep deprivation in intact and suprachiasmatic nuclei lesioned rats" Sleep 6:217-233
- 94.- Mohler H. (1984) "Benzodiazepine receptors and their ligands" in: Action and Interactions of GABA and Benzodiazepine. Bowery N.G. Ed Raven Press, New York. p155-165
- 95.- Monier M., Koller T., Graver S. (1963) "Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation" Exp. Neurology 8:264-277.
- 96.- Monroe L.J. (1967) "Psychological and physiological differences between good and poor sleepers" J. Abnorm. Psychol. 72:255-64.
- 97.- Moruzzi G. & Magoun H.W. (1949) "Brain stem reticular formation and activation of the EEG" Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 1:453-73.
- 98.- Moruzzi G. (1964) "Reticular influences on the EEG" Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 16:2-17
- 99.- Moruzzi G. (1969) "Sleep and instinctive behaviour" Arch. Ital. Biol. 107:175-216
- 100.- Moukhametov L. (1990) "El sueño de los mamíferos marinos" Mundo Científico 10(100):292-299.
- 101.- Müller E.W. (1987) "The Benzodiazepines receptor: drug acceptor only or a physiologically relevant part of our central nervous system ? Cambridge University Press. p.234
- 102.- Nauta W.J.H. (1946) "Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study" J. Neurophysiol 9:285-316.
- 103.- Nicholson A.N., Stone B.M., Clarke C.H. (1977) "Effect of the 1-5 Benzodiazepines Clobazam and Trifluzepam on sleep in man" Br. J. Clin. Pharmacol. 4:567-72
- 104.- Oswald I. (1983) "Benzodiazepines and sleep" in: Benzodiazepines divided. A multidisciplinary review. Trimble M.R. Ed. John Wiley and Sons. p261-76.
- 105.- Paez X. & Myers R.D. (1990) "Differential actions of Ro 15-1788 and diazepam on poikilothermia, motor impairment and sleep produced by ethanol" Pharmacol. Biochem. Behav. 36(4):915-22.

- 106.- Pavel S. & Eisner C. (1984) "A GABAergic habenculo-raphe pathway mediates both serotonergic and hypnotic effects of vasotocin in cats" *Brain Res. Bull.*13(5):623-7.
- 107.- Pavlov I.P. (1928) "Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex" Anrep G.V. Ed Oxford University Press. London p.167
- 108.- Petersen E.N., Braestrup C., Scheel-Kruger J. (1982) "Intramygdaloid application of benzodiazepine exert anticonflict effect by a GABAergic mechanism" Presented at OHOLO Conference on behavioural models and the analysis of drug action. Israel Institute for Biological Research. p.34
- 109.- Petracca A., Nisita C., Mc Nair D., Melis G., Guerani G., Cassano G.B. (1990) "Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone" *J.Clin.Psychiatry* S1 Suppl:31-39
- 110.- Phillis J.W. & O'Reagan M.H. (1988) "The role of adenosine in central actions of the Benzodiazepine" *Prog. Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry* 12:398-404
- 111.- Polc P. & Haefley W. (1974) in: *Sleep*. Levin P. & Koella W.P. Eds Kager Basel. p303-5
- 112.- Prieto-Huesca J.G. (1991) "Sueño y Vigilia" en: *Fisiología Humana. Neurofisiología*. Ninomiya G.J. Ed Edit. El Manual Moderno, México. p432-471.
- 113.- Rall T.W. (1990) "Hípnóticos y sedantes; etanol" en: *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. Goodman & Gilman Eds. Edit. Panamericana. 8va ed. p346-55.
- 114.- Rechtschaffen A., Bergmann B.M., Everson C.A., Kushida C.A., Gilliland M.A. (1989) "Sleep deprivation in the rat: Integration and discussion of the findings" *Sleep* 12(1):68-87
- 115.- Resnick O. (1972) "The role of biogenic amines in sleep" in: *Sleep and the maturing of the nervous system*. Clemente C.D., Purpura D.P., Mayer F.E. Eds Academic Press p109-24.
- 116.- Richens A. (1983) "Clinical pharmacokinetics of benzodiazepines" in: *Benzodiazepines divided. A multidisciplinary review*. Trimble P.R. Ed John Wiley & Sons Ltd. p187-207.
- 117.- Roberts E. (1972) "Coordination between excitation and inhibition: Development of the GABA system" in: *Sleep and the maturing of the nervous system*. Clemente C.D., Purpura D.P., Mayer F.E. Eds Academic Press p.79-98.
- 118.- Roberts E. & Kuriyama K. (1968) "Biochemical, physiological correlations in studies of the gamma-aminobutyric acid" *Int.Rev. Neurobiol.* 2:279-332

- 119.- Roffward H.P., Muzzio J.N., Dement W.C. (1966) "Ontogenetic development of the human sleep-wakefulness cycle" *Science* 152:1604-19.
- 120.- Roldán E.R. & Weiss T. (1962) "The cycle of sleep in the rat (preliminary report)" *Bol.Inst.Estud.Med.Biol.Mex.* 20:155-64.
- 121.- Rosenberg R.S., Bergman B.M., Rechtschaffen A. (1976) "Variation of the slow wave activity during the sleep in the rat" *Physiol.Behav.* 17(6):931-38.
- 122.- Rosenstein E. (1978) "Diccionario de especialidades farmacéuticas" 33ed Mexicana. Ediciones PLM. pXIX-XXXVII.
- 123.- Rosenthal M.S. & Vogel G.W. (1991) "Prolongued temperature increase produces prolonged REM sleep increases in the rat" *Sleep Res.* 20A:513
- 124.- Roth T., Zorick F., Sicklesteel J., Stepanski E. (1981) "Effects of the Benzodiazepines on sleep and wakefulness" *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11:31S-35S.
- 125.- Sachais A.B., Mayleben D.W., Schanf B.M., Jennings S. (1990) "The effect of a calcium channel blocker on the effects of Temazepam and Triazolam" *Sleep Res.* 19:76
- 126.- Scherslicht R. (1985) "Role for GABA in the control of the sleep-wakefulness cycle" in *Sleep: Neurotransmitters and Neuromodulators*. Wauquier A. et al Eds. Raven Press, New York. p237-49.
- 127.- Scherslicht R. & Marias J. (1983) "Effects of oral and intravenous Midazolam, Triazolam and Flunitrazepam on the sleep-wakefulness cycle of rabbits" *Br.J.Clin.Pharmacol.* 16 Suppl.1:29-35
- 128.- Skolnick P., Mandelson B.W., Paul M.J. (1981) "Benzodiazepines receptors in the central nervous system" in: *Psychopharmacology of sleep*. Whwheatley D.Ed Raven Press, New York. p117-119.
- 129.- Snobgrass S.R. (1990) "Myoclonus: analysis of monoamine, AGAB and other systems" *FASEB.J. Suppl.* 4(10):2775-88.
- 130.- Spehlmann R.S. (1981) "EEG Primer" Edit. Elsevier/North Holland Biomedical Press. p.328
- 131.- Speth R.L., Johnson R.W., Regan J., Reisine T., Kobayashi T., Brasolin R.M., Roeske W.R., Yamamura H.I. (1980) "The benzodiazepin receptor of mammalian brain" *Federation Proceedings* 39:3032-38
- 132.- Spiegel R. (1981) "Sleep and Sleeplessness in advanced age" *Adv.Sleep Res.* Vol.5 Spectrum Medical and Scientific Books, New York.p.127-35

- 133.- Stein L., Wise C.D., Belluzi J.D. (1975) "Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanism" in: Mechanisms of action of benzodiazepines. Advances in Biochemical Psychopharmacology Vol.14 Costa E. & Greengard P. Eds Raven Press, New York. p29-44.
- 134.- Sterman M.B. & Clemente C.D. (1962) "Forebrain inhibitory mechanisms of sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat" Exp. Neurol. 6:103-117.
- 135.- Sternbach M. (1973) "The Benzodiazepines Symposium" Garattini S., Mussini E., Randall L.O. Eds Raven Press, New York. p.78-98
- 136.- Surayani-Cadotte B., Lal S., Nair N.P., Lafaille F., Quiron R. (1987) "Coexistence of central and peripheral benzodiazepines binding sites in the human pineal gland" Life.Sci.40(15):1537-1543.
- 137.- Tapia L.H., Ramírez L., Ramírez A., Silveira E.U. (1974) "Un estudio epidemiológico de las alteraciones del sueño en niños" Salud Pública de México. Época V,16(5):721-28.
- 138.- Tapia R. (1983) "Neurociencias" en: La Biología Contemporánea. Las ciencias del siglo XX. Edit. UNAM p185-206.
- 139.- Thiehot M.H., Hamon M., Sourbie P. (1982) "Attenuation of induced anxiety in rats by clorodiazepoxide: role of raphe dorsalis benzodiazepines binding sites and serotonergic neurones" Neuroscience 7:2287-94.
- 140.- Thomas E.B. & Mc Dowell K. (1989) "Cyclicality of sleep in infants during the first postnatal weeks" Physiol. Behav. 45 (3):517-22.
- 141.- Thompson F.R. (1967) "El sistema reticular ascendente" en: Fundamentos de Psicología Fisiológica. Edit. Trillas, México. p502-33.
- 142.- Timo-Iaria C., Negrao N., Schimdek N.R., Hoshino K., De Meneses C.E.L., Da Rocha T.L. (1970) "Phases and States of Sleep in the rat" Physiol. Behav.5(9):1057-62.
- 143.- Transchel L., Dijk D.J., Brunner D.P., Klene C., Borbely A.A. (1990) "Effects of Zopiclone and Midazolam on sleep and EEG spectra in a phase advanced sleep schedule" Neuropsychopharmacology 3(1):11-18.
- 144.- Trimble M.R. (1990) "Benzodiazepines in the clinical practice" in: The anxiolytic jungle. Where next? Wheatley D. Ed John Wiley & Sons Ltd. p9-21.
- 145.- Turek F.W. & Losee-Olson S. (1986) "A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock" Nature, May 8-14, 321(6066):167-168.

- 146.- Tye N.C., Everett B.J., Iversen S.D. (1977) "5-Hydroxytryptamine and punishment" *Nature* 268:741-43.
- 147.- Ursin R. (1968) "The two stages of slow wave sleep in the cat and their relation to REM sleep" *Brain Res.* 11:347-56.
- 148.- Valerio A. & Massotti M. (1988) "Electroencephalographic changes after short-term exposure to agonist of benzodiazepine receptor in the rat" *Pharmacol.Biochem.Behav.* 29(4):791-5.
- 149.- Van Twyver H. (1969) "Sleep patterns in five rodent species" *Physiol.Behav.* 4:901-5.
- 150.- Vertes P.R. (1990) "Brainstem mechanism of slow wave sleep and REM sleep" in: *Brainstem Mechanism of Behaviour.* Klem W.R. & Vertes R.P. Eds. John Wiley & Sons Ltd. New York. p535-83.
- 151.- Wang R.Y. & Aghajanian G.K. (1987) "Inhibition of neurones in the amygdala by dorsal raphe stimulation; mediation through a direct serotonergic pathway" *Brain Res.* 120:85-102.
- 152.- Zimmer D.E. (1985) "Dormir y Soñar" *Biblioteca Cientifica Salvat Vol.5 Edit. Salvat, Barcelona.* p.256
- 153.- Zulley J. (1982) "Interaction between the sleep-wake cycle and the rhythm of rectal temperature" in: *Vertebrate Circadian Systems.* Aschoff J., Daan S., Gross G. Eds Springer Heidelberg Inc. p253-61.

## INDICE DE ABREVIATURAS

Ach.....	Acetilcolina
GABA.....	Acido Gamma Amino Butirico
BZD.....	Benzodiazepinas
DA.....	Dopamina
FR.....	Formación Reticular
GH.....	Somatotropina
5 HT.....	5 Hidroxi-Triptamina ó Serotonina
3 HMC.....	Beta-Carbolina-3-Hidroxi-Metil-Carboxilato
IPPO.....	Isopropilbiciclofosfato
IMA.....	Acido Imidazólico-4-acético
LC.....	Locus Coereuleus
MAO.....	Monoaminoxidasa
NA.....	Noradrenalina
NRFO.....	Núcleo Reticularis Pontis Oralís
NRPC.....	Núcleo Reticularis Pontis Caudalis
NSQ.....	Núcleo Supraquíasmático
NTS.....	Núcleo del Tracto Solitario
PCPA.....	Para-clorofenilalanina
PISD.....	Péptido Inductor del Sueño Delta
SL.....	Sueño Lento
SNC.....	Sistema Nervioso Central
SNMOR.....	Sueño de No Movimientos Oculares Rápidos
SMOR.....	Sueño de Movimientos Oculares Rápidos
SP.....	Sueño Paradójico
SARA.....	Sistema Ascendente Reticular Activador
TTS.....	Tiempo Total de Sueño