



01984²
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA²
DE MEXICO^{ej}

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTOS DE LIGANDOS EXOGENOS DEL
RECEPTOR GABA_A/BENZODIAZEPINAS SOBRE
EL SUERO Y LA ATENCION DEL HOMBRE NORMAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A :
GUSTAVO LUNA VILLEGAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA
COMITE TUTORAL: DR. VICTOR M. ALCARAZ ROMERO
DRA FEGGY OSTROSKY SHEJET.
DR. ROBERTO A. PRADO ALCALA.
DRA. MATILDE VALENCIA FLORES.
DRA. MARIA CORSI CABRERA.
DR. SIMON BRAILOWSKY KLIPSTEIN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.,

1998



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue posible debido al apoyo de muchas personas, especialmente de:

Dr. José Marcos Ortega

Ing. Rodrigo Fernández-Mas

Ing. Miguel Angel Aguillón P.

Tec. Lab. Fernando Jiménez Peña

Tec. Lab. Isidoro Camacho García

Sra. Magdalena Velasco Félix (q.e.p.d.)

Virginia Vargas, Juanita González y Magdalena Orozco

El trabajo fue parcialmente financiado por el Instituto Mexicano de Psiquiatría y el Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS-UNAM). El autor recibió el apoyo de la DGAPA-UNAM y el CONACyT, mediante becas de posgrado en diferentes etapas de la investigación.

A mi esposa Rocío y a mis hijos Gustavo y Magali

A mi mamá y a mi hermano Edgar

A Anabel, Luis Enrique y Mariana

A la memoria de:

Mi papá

Mi hermano Enrique

Mi hermano Jaime

INDICE

Resumen	
Summary	
	Pág.
Introducción	1
Primera parte	
I. El ácido γ -amino-butírico (GABA)	8
A. Receptores de GABA.....	8
1. GABA _A	9
2. GABA _B	9
3. GABA _C	9
B. Principales circuitos GABAérgicos.....	10
1. Inhibición postsináptica	10
2. Inhibición presináptica	11
II. El complejo supramolecular receptor GABA _A / Receptor de benzodiazepinas / canal para Cl ⁻ (GABA _A /BZR)	11
A. Subunidades del complejo GABA _A /BZR.....	11
B. Distribución celular del complejo GABA _A /BZR.....	16
C. Ligandos del complejo GABA _A /BZR.....	16
1. Agonistas	20
2. Agonistas parciales	21
3. Antagonistas	21
4. Agonistas inversos parciales	22
5. Agonistas inversos	22
6. Ligandos GABAérgicos	22
7. GABOB	24
D. Modelos del funcionamiento del complejo GABA _A /BZR	25
1. Modelo de tres estados	25
2. Modelo de dos estados	25
3. Modelo de las propiedades electrónicas de la interacción ligando-receptor	26

Segunda parte

I. Relaciones entre el GABA y el Sueño	28
A. Evidencias neurofisiológicas, clínicas y bioquímicas	31
B. Efectos de algunos ligandos del GABA _A /BZR sobre el sueño.....	35
1. Efectos de las benzodiazepinas	35
2. Efectos de las ciclopirononas	38
3. Efectos de las imidazopiridinas	39
4. Efectos del GABOB.....	40
C. Efectos residuales de algunos ligandos del GABA _A /BZR sobre la atención.....	41
1. Aspectos neurofisiológicos de la atención	42
2. Medidas de la atención	45
a. Mediciones subjetivas	45
b. Mediciones objetivas	46
3. Efectos de las benzodiazepinas	48
4. Efectos de las ciclopirononas	49
5. Efectos de las imidazopiridinas	50
6. Efectos del GABOB.....	51

Tercera parte

I. Trabajo experimental	53
A. Planteamiento del problema	53
B. Objetivos	54
1. Objetivo principal	54
2. Objetivos específicos	54
3. Objetivo secundario	55
C. Hipótesis	55
1. Hipótesis principal	55
2. Hipótesis específicas	55
D. Método	63
1. Sujetos	63
2. Aparatos	64

3. Ligandos	65
4. Diseño	65
5. Procedimiento	67
a. Secuencia general	67
b. Registros polisomnográficos	68
c. Prueba psicofisiológica de la atención	68
d. Evaluación de la activación autoinformada	71
6. Análisis de los datos	71
a. Variables polisomnográficas	71
1) Variables cuantitativas	71
2) Variables cualitativas	72
b. Variables de la prueba de atención	72
1) Desempeño psicomotor	72
2) Patrones EEG	73
3) Activación autoinformada	77
7. Análisis estadístico	77
E. Resultados	78
1. Cambios hipnográficos	78
a. Cantidad de sueño	78
b. Calidad del sueño	82
2. Efectos residuales tempranos sobre la atención diurna	89
a. Desempeño psicomotor	89
b. Patrones EEG	92
c. Activación autoinformada	94
F. Discusión	95
1. Cambios hipnográficos	95
a. Cantidad de sueño	95
b. Calidad del sueño	100
2. Efectos residuales tempranos sobre la atención diurna	121
a. Desempeño psicomotor	121
b. Patrones EEG	129
c. Activación autoinformada	134
Conclusiones	136
Referencias bibliográficas	139

Resumen

En el estudio de los mecanismos neuroquímicos que controlan el ciclo sueño-vigilia se destaca la influencia de los sistemas colinérgicos y de las aminas biógenas. La inhibición producida por el ácido γ -amino butírico (GABA), mediada por el complejo GABA_A/BZR, también participa de manera importante en la regulación de tal ciclo. Por un lado, varios hipnóticos de la segunda y tercera generación actúan como ligandos exógenos del GABA_A/BZR. Por otro, existe una alteración de dicho sistema en diversas entidades neurológicas y psiquiátricas, con alteraciones concurrentes de la organización del sueño nocturno. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre la modulación selectiva del receptor GABA_A/BZR y la organización del sueño nocturno, y sus posibles efectos residuales sobre el nivel de la atención diurna. Se empleó una muestra de 10 voluntarios sanos, universitarios, sometidos a la polisomnografía nocturna estándar y valoraciones de la atención diurna durante 6 días consecutivos. A partir de la tercera noche, y permitiendo 48 h de lavado con placebo, se aplicó bajo doble ciego una sola dosis p.o. de: a) un agonista GABA_A (500. mg de ácido γ -amino- β -hidroxibutírico, GABOB), b) un agonista BZR (10 mg de una benzodiazepina típica, diazepam, 10 mg de una imidazopiridina, zolpidem, 7.5 mg de una ciclopirtolona, zopiclon), o placebo, media hora antes de ir a la cama, de acuerdo con un cuadro Youden incompleto extendido. Se evaluaron los efectos tanto de manera objetiva (cantidad y calidad del sueño, desempeño psicomotor, patrones EEG), como subjetiva (Escala de Somnolencia de Stanford). Sólo el zopiclon y el placebo aumentaron la cantidad de sueño. En cuanto a la calidad del mismo (y contrario al GABOB), los agonistas del BZR disminuyeron la fase 1 y aumentaron la fase 2 de sueño. Sólo el agonismo del BZR con zopiclon aumentó los episodios de sueño delta. Una tendencia común del agonismo GABA_A y BZR (sólo con ligandos no benzodiazepínicos), fue la disminución del sueño MOR. La latencia de esta fase se prolongó durante el lavado del agonismo BZR con zolpidem. Ningún ligando deterioró de manera residual el desempeño psicomotor diurno. Por el contrario, se observó una mejoría parcial con el agonista GABA_A (menor tiempo de reacción y menos respuestas anticipadas) y con un agonista BZR (menos respuestas anticipatorias en el grupo que recibió zopiclon). El placebo alargó las reproducciones de intervalos (estimación del tiempo). El agonismo BZR con zolpidem, el agonismo GABA_A y el placebo disminuyeron la reactividad del ritmo alfa durante la prueba de atención. Además, el agonismo GABA_A se relacionó con un aumento en la producción de ritmo alfa por la estimulación fótica (alfa paradójico). No se observaron secuelas sobre la activación autoinformada. A pesar de que el agonismo sobre una u otra de las fracciones del GABA_A/BZR resulta en un efecto neto semejante (inhibición mediada por GABA), los resultados indican que sus consecuencias sobre el sueño y las secuelas sobre la atención no son las mismas. Se plantean algunas contradicciones adicionales entre el mecanismo de acción de los ligandos y los aspectos neurofisiológicos del sueño. Se concluye que algunos de los resultados observados dependen de la interacción entre la estructura química del ligando y el sitio específico que activan dentro del GABA_A/BZR.

Summary

The study of neurochemical mechanisms controlling the sleep-wake cycle emphasizes the influence of cholinergic systems and biogenic amines. Inhibition produced by γ -amino-butyric acid (GABA), mediated by GABA_A/BZR complex, participates also importantly into the regulation of such cycle. On the one hand, several second and third generation's hypnotic drugs act as exogenous ligands of GABA_A/BZR. On the other hand, an alteration of this neurotransmission system and nocturnal sleep disturbances are present in a number of neurological and psychiatric entities. The aim of this study was to research the relation between the selective modulation of GABA_A/BZR and nocturnal sleep organization, and its potential residual effects upon diurnal attention level. A university sample of 10 healthy volunteers, submitted to standard all-night polysomnography and diurnal attention tests during six consecutive days, was used. Starting from third night, a single dose p.o. of: a) a GABA_A agonist (γ -amino- β -hydroxybutyric acid GABOB 500 mg), b) a BZR agonist (typical benzodiazepine diazepam 10 mg; imydazopyridine zolpidem 10 mg; cyclopyrrolone zopiclone 7.5 mg), or placebo, allowing a washout period of 48 h with placebo between them, was given before bedtime, in a double-blind fashion, according to an extended Youden square. Both objective (sleep's quantity and quality, psychomotor performance, EEG patterns) and subjective (Stanford Somnolence Scale) effects were assessed. Sleep quantity was augmented only by zopiclone and placebo drugs. Respect to the sleep quality (and opposed to GABOB), BZR agonists diminished stage 1 and increased stage 2. BZR agonism extended delta sleep episodes only following zopiclone. REM sleep decrease was a common tendency from GABA_A and BZR agonism (with non-benzodiazepine ligands alone). REM latency was lengthened during placebo-washout from BZR agonist zolpidem. Diurnal psychomotor performance was not residually deteriorated by drugs. On the contrary, a partial improvement was observed after both GABA_A agonism (shortened reaction times and lessened anticipatory responses) and BZR agonism with zopiclone (diminished predictive responses). Placebo prolonged interval reproductions (time estimation). BZR agonist zolpidem, GABA_A agonist, and placebo diminished alpha rhythm reactivity during attention test. Besides GABA_A agonism was related to an increase in the production of alpha rhythm by photic stimulation (paradoxical alpha). Were not observed sequelae upon self-informed activation. Although positive agonism of either GABA_A/BZR fraction results in a whole similar effect (GABA-mediated inhibition), our findings shown that its outcomes on sleep and attention are not identical. Some additional incongruities between the action of ligands and neurophysiological aspects of sleep are indicated. It is concluded that some observed results depend upon interaction of the chemical structure of ligand and the specific site activated into the GABA_A/BZR.

Introducción

El ácido γ -amino butírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Diversos agentes (ligandos) favorecen la acción de este aminoácido sobre sus receptores ($GABA_A$, $GABA_B$, $GABA_C$), o incrementan su concentración en el SNC.

El receptor que media la mayor parte de los efectos del GABA es el denominado complejo receptor $GABA_A$ /Benzodiazepinas/ Cl^- ($GABA_A$ /BZR). Los sitios de baja afinidad para el GABA (nombrados β), están colocalizados con los sitios para las benzodiazepinas (BZ, llamados α) (Bureau y Olsen, 1993). Entre otros efectos, las BZ inducen sueño al actuar sobre el $GABA_A$ /BZR. Pertenecen a los denominados hipnóticos de la segunda generación, junto con el hidrato de cloral, los barbitúricos y la metacualona. Los de la primera generación - sustancias naturales procedentes del reino vegetal, como el alcohol, el opio, la belladona, la rauwolfia, el láudano, la valeriana, la pasiflora, etc.-, también se relacionan con el $GABA_A$ /BZR.

Otras moléculas con menos efectos colaterales que los hipnóticos de la segunda generación (como las ciclopirononas y las imidazopiridinas), constituyen los hipnóticos de la tercera generación. También actúan sobre el $GABA_A$ /BZR.

Se conocen los detalles estructurales y funcionales de la influencia recíproca entre los ligandos (endógenos o sintéticos) y sus receptores. La subunidad α controla la farmacología del receptor de BZ. Las subunidades α y β participan en la influencia de los esteroides y los barbitúricos sobre el receptor $GABA_A$. La variante 2 ó 3 de la subunidad γ (descubierta posteriormente), determina la interacción alostérica de las BZ con el receptor $GABA_A$ (Rabow et al., 1995). El concepto de modulación alostérica denota que un ligando altera la función del sitio activo del receptor al unirse a un sitio específico de una enzima diferente y distante de éste (Haefely, 1989a).

Las observaciones en animales y humanos indican la relación entre la neurotransmisión GABAérgica y los mecanismos del ciclo vigilia-sueño. Las ratas con deficiencia de estos receptores muestran una disminución en la cantidad de sueño de ondas lentas II (Livezey et al., 1985; Marczynski y Urbancic, 1988). En el hombre, aunque el número de receptores de GABA incrementa con la edad, el de BZ disminuye (Rabow et al., 1995). Esto puede relacionarse con la hipotética deafferentación GABAérgica del cerebro envejecido (Marczynski, 1995) y con algunos trastornos del ciclo vigilia-sueño asociados con la senectud (Kronholm y Hyyppa, 1985).

La facilitación GABAérgica con agonistas (GABA, muscimol) o moduladores positivos (BZ, ciclopirrolonas, imidazopiridinas), no produce siempre el mismo perfil hipnográfico. Incluso, puede afectarse la organización del sueño en sentidos opuestos.

Más aún, tanto el bloqueo del GABA_A/BZR (con picrotoxina, bicuculina, flumazenil) como su modulación negativa (con β -carbolinas o neuroesteroides sulfatados), causa a veces las mismas modificaciones en el sueño que la facilitación directa o alostérica de su funcionamiento.

Tales ligandos actúan en distintos sitios del GABA_A/BZR y difieren en su estructura química. Comparten, según sea el caso, sus propiedades facilitadoras o inhibitorias del GABA_A/BZR. Pero sus efectos hipnográficos no son uniformes.

En nuestra opinión, esto ha dificultado asignar a la neurotransmisión GABAérgica un papel específico dentro de los mecanismos del sueño. En esta tesis se propone que los efectos de los ligandos del GABA_A/BZR deben ser compatibles con los sitios que se activan.

Tiene importancia relacionar el estado particular de los sistemas neuronales en el cerebro con distintas pautas de conducta. La perspectiva de esta tesis tendría, entonces, un valor heurístico: estimar hasta qué grado las acciones sobre la fisiología celular pueden interpretarse para explicar

manifestaciones conductuales como el sueño y la atención, entre otros.

Deben reconocerse varios riesgos de este intento. Primero, el de sólo acumular más datos descriptivos en esta área, si sólo resultara valiosa la simple enumeración de nuestros hallazgos. Segundo, el de aventurar hipótesis ingenuas antes que depurar aquellas de que se dispone. Y tercero, concebir ideas cuya comprobación requiere procedimientos no empleados en la presente tesis (estudios moleculares de *binding*, microdiálisis, etc.).

El presente trabajo está organizado en tres partes. En la primera se describe la inhibición mediada por el GABA en el SNC, los tipos y subtipos de receptores de GABA, el efecto que median y su distribución dentro del SNC, y los principales circuitos inhibitorios GABAérgicos. Enseguida, se aborda la estructura del GABA_A/BZR, las subunidades que lo conforman y la expresión regional de los mismos, su afinidad por diferentes ligandos y algunos requerimientos bioquímicos para su función normal, así como su distribución a nivel celular. A continuación, se resumen las características de los agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas inversos parciales y agonistas inversos del receptor de BZ, con las consecuencias conductuales de la modulación alostérica del receptor GABA_A. También se mencionan los ligandos directos del mismo, en especial el GABOB, sustancia empleada en esta tesis como agonista de este receptor. Esta parte finaliza con un resumen de los modelos usados para explicar el funcionamiento del GABA_A/BZR. Se aclara que la fracción receptora de GABA (el receptor GABA_A), es el receptor principal dentro del GABA_A/BZR, mientras que la fracción receptora de BZ (BZR) es un receptor secundario. El receptor de BZ modula alostéricamente al receptor GABA_A. Muestra afinidad por agonistas positivos, así como por otras sustancias que le inactivan (antagonistas) o revierten su agonismo positivo sobre el receptor GABA_A (agonistas inversos). Así, controla de manera distinta la acción

inhibidora del GABA sobre su receptor.

La segunda parte revisa el protagonismo del GABA en la regulación del sueño, cuando se interviene de manera farmacológica sobre la transmisión mediada por este aminoácido, y describe algunos vínculos entre éste y los sistemas neurotransmisores a los que tradicionalmente se atribuye un papel crítico en los mecanismos neuroquímicos del sueño. Más adelante, se implica al $GABA_A/BZR$ para explicar lo que se observa durante la privación instrumental del sueño y su posterior recuperación, la posible existencia de un ligando endógeno del receptor de BZ, algunos correlatos genéticos que apoyan la participación del $GABA_A/BZR$ en los mecanismos de fases específicas del sueño, y algunas condiciones neurológicas y psiquiátricas donde diferentes anomalías de la transmisión GABAérgica pueden subyacer a su fisiopatología y a las alteraciones de sueño concomitantes. Posteriormente, se citan algunos trabajos que enumeran los efectos que tiene en el sueño la intervención sobre la transmisión GABAérgica con BZ, ciclopironas e imidazopiridinas. Se destaca que estas sustancias son más semejantes entre sí al considerar sus efectos sobre las variables cuantitativas que al analizar sus efectos sobre los parámetros cualitativos del sueño. El final de esta parte reseña algunos efectos residuales de los ligandos del receptor de BZ sobre la atención, después de describir algunas mediciones subjetivas y objetivas de tales secuelas, y de una breve revisión de los aspectos neuroquímicos y neuroanatómicos que subyacen a la atención, así como de los conceptos relacionados con ésta, como la vigilancia, la alerta, la activación, el "arousal", etc. Se hace notar que debido a que no existen datos de los posibles efectos del GABOB sobre el sueño y sus secuelas diurnas, las hipótesis al respecto son exploratorias.

En la tercera y última parte de la tesis se desarrolla el trabajo experimental propiamente dicho. Primero, se recapitula la relativa falta de estudios que discutan la manera en que el sistema

GABAérgico podría participar en la organización del sueño nocturno, para plantearlo como el problema a resolver con esta investigación. Después, se enlistan los objetivos del trabajo, con la finalidad principal de analizar las modificaciones en el sueño provocadas por la modulación diferencial del GABA_A/BZR, mientras que el examen de las secuelas en la atención es accesorio. Luego, se enuncian las hipótesis que relacionan el tipo de ligando con sus efectos sobre cada una de las variables correspondientes; se distinguen las hipótesis en que se comparan los tratamientos entre sí y aquellas en que se compara a cada tratamiento como su propio control. Más tarde, se describe el diseño del estudio, se especifican las dosis de los ligandos utilizados y la manera de asignar los sujetos a los tratamientos. Aquí también se detallan los procedimientos polisomnográficos y las valoraciones de la atención, y se enumeran las variables dependientes para cada caso. Enseguida, se explica el procesamiento estadístico de los datos, estableciendo dos estrategias de análisis: la que se refiere a los contrastes entre grupos y la que orientó la comparación de las situaciones experimentales dentro de cada grupo. Luego, se enumeran los resultados que arrojaron los análisis anteriores, por variable. Posteriormente, se discuten los resultados. En primer lugar, se confrontan los resultados con las hipótesis planteadas para cada grupo de variables. Después, se establece si los hallazgos del presente estudio apoyan o contradicen las observaciones de trabajos relacionados, y por último se interpretan los hallazgos en el contexto del mejoramiento de la transmisión GABAérgica mediada por el GABA_A/BZR, o se propone alguna alternativa sujeta a comprobación experimental. Finalmente, se sintetizan las principales reflexiones y se enuncian sucesivamente a manera de conclusiones.

El presente estudio expone una situación irregular dentro de esta área de investigación. Se han observado resultados anómalos que rivalizan con la eficacia intrínseca de los ligandos del

GABA_A/BZR. Algunos ligandos con acciones opuestas sobre el GABA_A/BZR producen efectos parecidos. O bien, ligandos con una actividad semejante sobre el GABA_A/BZR causan resultados dispares.

Para entender tales discrepancias, y hacer compatibles los conceptos básicos con nuevos datos, se requieren varias hipótesis auxiliares. Sin embargo, la interpretación que resulte será eventualmente tan compleja que tendrá que sucumbir ante explicaciones alternativas más simples.

Primera parte

I. El ácido γ -amino-butírico (GABA)

La existencia del GABA en el cerebro se descubrió a mediados de este siglo, de manera simultánea pero independiente por dos grupos de investigación (Awapara et al., 1950; Roberts y Frankel, 1950). El GABA participa en el 30-50% de las sinapsis en el sistema nervioso central (SNC). A diferencia de otros aminoácidos (como la glicina, un aminoácido inhibitor que actúa en la médula espinal y parcialmente en el tallo cerebral), el GABA es el neurotransmisor inhibitor más importante del SNC de los mamíferos. Tal inhibición está mediada por los receptores GABA_A. La importancia de esta clase de inhibición lo muestra que su reducción selectiva genera actividad epileptiforme en la corteza cerebral humana, comparada con la disminución de la inhibición mediada por los receptores GABA_B (McCormick, 1989a).

La mayor parte de las neuronas GABAérgicas son interneuronas, presentes en grados variables en todas las regiones del SNC. Son neuronas con axones cortos que ejercen su función inhibitora en una área determinada del SNC. Una cuantas neuronas GABAérgicas poseen largos axones que proyectan a regiones distantes (por ejemplo, las neuronas de Purkinje de la corteza cerebelar, y las neuronas estriado-nigrales, nigro-talámicas y nigro-tectales), donde establecen contactos inhibitoros pre y postsinápticos.

A. Receptores de GABA

El GABA interactúa con diferentes tipos de receptores. Existen por lo menos dos clases de receptores de GABA, denominados A y B, con propiedades estructurales, bioquímicas y farmacológicas específicas (Barbaccia et al., 1990). Recientemente se ha descrito un tercer tipo de receptor GABAérgico denominado GABA_C, que difiere estructural y farmacológicamente de los receptores GABA_A y GABA_B (Bormann y Feigenspan, 1995).

1. GABA_A. Es el tipo más abundante (receptor típico). Se localiza en la membrana del soma y las dendritas de las neuronas blanco, así como en la membrana de las terminales de las neuronas sensoriales primarias. Además de la conformación estructural mínima de un ionóforo para el Cl⁻ (que funciona como efector/transductor de las señales interneuronales) y un sitio de unión para GABA (que induce cambios en el estado del ionóforo), este receptor está constituido por:

a) un centro modulador alostérico del acoplamiento receptor de GABA/ionóforo, sitios de unión de BZ (BZ), pseudoBZ y β-carbolinas;

b) sitios de unión para compuestos que están directamente asociados con el mecanismo de apertura del canal iónico para el Cl⁻ (barbitúricos, ciertos esteroides, picrotoxina y otros convulsivantes), y

c) un sitio para el Zn⁺⁺.

El ionóforo para el Cl⁻ es un canal iónico activado por el receptor.

2. GABA_B. No está acoplado con un canal aniónico, sino con un canal para el potasio (al cual activa mediante un mecanismo de inhibición postsináptica), así como también a un canal para el calcio y para la adenilciclasa (a los cuales inhibe mediante un mecanismo presináptico). Su distribución abarca las láminas I a III de la corteza cerebral, el núcleo interpeduncular, los colículos superiores, la capa molecular del cerebelo, la *pars medullaris* del núcleo medial talámico y las astas dorsales de la médula espinal. Este receptor desempeña un papel menos prominente en la mediación de los efectos del GABA, y no es influido por las BZ, por lo que no será considerado aquí con mayor detalle.

3. GABA_C. No es afectado por la bicuculina o el baclofén; se activa con GABA y ácido cis-4-aminocrotónico (CAC). Otros agonistas son el muscimol y el ácido

trans-4-aminocrotónico (TAC); se ha sugerido que tanto el CAC como el TAC pueden activar también a los receptores GABA_A. Se han localizado receptores GABA_C en las células de la retina de los vertebrados y parece ser que están constituidos por dos subtipos de receptores: $\rho 1$ y $\rho 2$. Se ha detectado el subtipo $\rho 2$ en la médula espinal, el cerebelo y el hipocampo. Al igual que los receptores GABA_B, no responden a la acción de las BZ o los barbitúricos, aunque se ha sugerido que son antagonizados por la picrotoxina y el t-butil-biciclofosforotionato (TBPS) (Bormann y Feigenspan, 1995; Costa y Guidotti, 1996; Qian y Dowling, 1996).

B. Principales circuitos GABAérgicos

Existen cuatro circuitos principales en los cuales funcionan las neuronas GABAérgicas. Tres representan la denominada inhibición de tipo postsináptico y una la de tipo presináptico (Eccles, 1964, 1967; Guidotti et al., 1983):

1. Inhibición postsináptica. Funciona de acuerdo a la inhibición progresiva ("*forward inhibition*") y la inhibición recurrente. Las neuronas GABAérgicas forman sinapsis con el soma o las dendritas de muchas neuronas con una función crítica, como las células piramidales en la neocorteza, el hipocampo y el hipotálamo. Los eventos biofísicos inician con la ocupación del receptor GABA_A con GABA. Esto abre el canal para el Cl⁻, lo que incrementa la conductancia de la membrana al Cl⁻ y el correspondiente flujo de tal anión. La dirección de este flujo depende del gradiente de concentración de Cl⁻ extracelular y del citoplasma, así como por el potencial de membrana. En la mayor parte de los casos, la activación del receptor GABA_A resulta en una difusión de Cl⁻ hacia el interior de la célula. La conductancia al Cl⁻ inducida por GABA puede conducir a la hiperpolarización (mediante un incremento intracelular de cargas negativas), a una ligera despolarización (forzando que algunos iones de Cl⁻ abandonen la célula durante la activación del

receptor), o no modificar el potencial de membrana. En todos los casos, deprime la excitabilidad neuronal, al impedir que la membrana alcance el umbral crítico despolarizante para generar un potencial de acción, o a través de retardar o bloquear la propagación del potencial de acción.

2. Inhibición presináptica. Las interneuronas GABAérgicas establecen sinapsis axo-axónicas en las terminales nerviosas de una neurona sensorial primaria excitadora. El GABA liberado en estas sinapsis produce potenciales de acción más pequeños y reduce la liberación del transmisor excitador de la neurona sensorial primaria, inhibiendo así la excitación de una tercera neurona, al suprimir algunas de sus entradas, sin alterar su excitabilidad a otros posibles influjos.

II. El complejo supramolecular receptor GABA_A/receptor de Benzodiazepinas/canal para el Cl⁻ (GABA_A/BZR)

El complejo supramolecular (aproximadamente 220 kD de masa molecular) GABA_A/BZR, es el principal receptor (o al menos una de sus posibles variantes), a través del cual el GABA produce sus efectos.

A. Subunidades del complejo GABA_A/BZR

Se ha sugerido una estructura heterooligomérica -tetramérica o pentamérica-, del complejo canal-receptor, localizado en las membranas pre, post y extrasinápticas en el SNC. Se han descrito sitios de unión de las BZ y del GABA en seis familias de subunidades glicoproteicas integrales de la membrana.

La metodología del DNA recombinante señala una heterogeneidad de subunidades antes no concebida (Bateson et al., 1991; Pritchett et al., 1989c; Rabow et al., 1995; Schofield, 1989). La clonación de los DNAs en varias especies de vertebrados revela por lo menos 6 subtipos de la subunidad α (Garret et al., 1988; Khrestchatisky et al., 1989; Levitan et al., 1988; Lolait et al.,

1989a; Malherbe et al., 1990; Pritchett y Seeburg, 1990; Rabow et al., 1995; Schofield et al., 1987; Schofield et al., 1989; Séquier et al., 1988; Ymer et al., 1989a), 4 subtipos de la subunidad β (Lolait et al., 1989a,b; Rabow et al., 1995; Schofield et al., 1987; Schofield et al., 1989; Séquier et al., 1988; Ymer et al., 1989b), 4 subtipos de la subunidad γ (Bowery et al., 1984; Czajkowski y Farb, 1986; Pritchett et al., 1989a,b; Rabow et al., 1995; Shivers et al., 1989), una subunidad δ (Pritchett et al., 1989a,b,c; Rabow et al., 1995; Shivers et al., 1989), 2 subunidades ρ (Rabow et al., 1995) y una subunidad ϵ (Davies et al., 1997; Whiting et al., 1997).

Su expresión regional, mapeada mediante técnicas de autoradiografía y de hibridización *in situ*, manifiesta variaciones ontogénicas (Gambarana et al., 1989).

Subtipos $\alpha_1, \beta_1, \gamma_1, \delta_1$. El subtipo 1 de la subunidad α es el más abundante y con mayor expresión genética; muestra una alta afinidad para CL 218872 (triazolopiridazina) y para los agonistas del receptor de BZ. Su secuencia de nucleótidos es menos homóloga respecto a las secuencias de los subtipos de otras subunidades del receptor GABA_A.

Los subtipos $\alpha_{2,3,5}$ y β_1 se restringen al bulbo olfatorio, putamen (α_2), formación hipocámpica y cerebelo. Los subtipos α_2 , α_3 y α_5 crean sitios con afinidades 10 veces menor que la α_1 para CL 218872. La sustitución de un sólo aminoácido en la secuencia de aminoácidos del subtipo α_3 (glicina en lugar de glutamato en la posición 225, como el subtipo α_1), incrementa sustancialmente la afinidad del receptor que contiene este subtipo (α_3) al CL 218872.

Los receptores GABA_A que contienen subunidades con subtipos α_1 y α_3 ligan con similar afinidad al [³H]Ro 15-1788 (Pritchett et al., 1989b).

Las imidazopiridinas zolpidem, alpidem y AHR-14479 no se unen con los receptores ternarios que contienen el subtipo α_3 .

Los subtipos α_4 y γ_2 se expresan más ampliamente, pero difieren del patrón de distribución del subtipo α_1 : ausentes en el pálido, la mayor parte de las regiones talámicas y la sustancia negra (excepto el subtipo α_4 , presente en la zona compacta).

El subtipo α_6 define un receptor que liga al Ro 15-4513, pero no al diazepam o algún otro agonista de BZ.

La selectividad de la subunidad α para los efectos de las BZ se ha evaluado mediante exposiciones crónicas al diazepam. El tratamiento crónico con tal ligando disminuye los niveles de RNAm de la subunidad α en la corteza cerebral de la rata, sin alterar los de la subunidad β (Heninger et al., 1989).

La subunidad δ se expresa en el cerebelo, el giro dentado y el tálamo. Se desconoce la función fisiológica de esta subunidad (Mihalek et al., 1997).

Ninguna de las clonas se detecta en la médula espinal (Richards et al., 1989), aunque se han encontrado niveles bajos, pero detectables, del RNAm para algunos subtipos de la subunidad α , en muchas regiones del puente y de la médula (Brecha et al., 1989).

Los receptores ternarios reconstituídos de las subunidades α , β y γ , poseen sitios de unión para las BZ, que pueden modular el canal iónico. Los experimentos iniciales sobre la coexpresión funcional de los cRNAs codificadores de los subtipos α , y β_1 , resultaron en canales para el Cl⁻ que carecían de la cooperatividad con GABA y la modulación por ligandos del receptor de BZ, o respondían a ellos de manera restringida (Benke et al., 1991). Aunque se ha propuesto un arreglo $(\alpha\beta)_2$ del receptor GABA_A (Mamalaki et al., 1987), actualmente se desconoce su estoquiometría exacta. No obstante, cuando los subtipos α_1 y β_1 se coexpresan combinadas con el subtipo γ_2 se logra el perfil de afinidad del receptor funcional originalmente descrito (Pritchett et al., 1988; Pritchett et

al., 1989c; Pritchett y Seeburg, 1991; Puia et al., 1989); también se ha propuesto la combinación $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ (Benke et al., 1991).

Es posible que la heterogeneidad estructural del GABA_A/BZR, o una proteína asociada con él, sean necesarios para que pueda ser modulado por los ligandos del receptor de BZ (Möhler et al., 1990). Sin embargo, existe la opinión de que los estudios de binding no ofrecen evidencia firme de la heterogeneidad de los subtipos de las subunidades del receptor de BZ (particularmente en los que se refiere a la subunidad α), ya que es difícil detectar tal variedad a temperaturas fisiológicas (Villar et al., 1989).

El mantenimiento de la función normal del GABA_A/BZR requiere de su fosforilación (Stelzer et al., 1988a,b). Las preparaciones parcialmente purificadas del receptor en el cerebro de la rata, muestran que la subunidad α del GABA_A/BZR se fosforila mediante la actividad de una proteincinasa independiente de segundos mensajeros, una entidad molecular distinta al complejo receptor. Tal fosforilación probablemente participa en la regulación de la función del receptor en las neuronas intactas (Sweetnam et al., 1988). Se ha encontrado en la rata y en el cerdo que la subunidad β contiene una secuencia para una proteincinasa dependiente de AMP cíclico (Sweetnam et al., 1988; Kirkness et al., 1989). Otros estudios han propuesto que existen dos formas de la subunidad β del receptor GABA_A, las cuales difieren en su peso molecular (β_{high} , de alto peso molecular; β_{low} , de bajo peso molecular) y se fosforilan por dos cinasas distintas: proteincinasa A (dependiente de AMP cíclico), y proteincinasa C (dependiente de calcio-diacilglicerol), respectivamente (Browning et al., 1989).

No se ha establecido el significado funcional de una proteincinasa específica en los mecanismos que regulan la disminución progresiva en la responsividad del receptor GABA_A (Gyenes

et al., 1988). Se ha informado que los activadores de la proteincinasa C (Stelzer et al., 1988; Sigel y Baur, 1988) o de la proteincinasa A (Heuschneider y Schwartz, 1989; Harrison y Lambert, 1989), disminuyen la función del receptor GABA_A, lo que sugiere que la fosforilación puede ocurrir en múltiples sitios, con consecuencias funcionales distintas.

Una de las proteínas involucradas en la interacción del sitio de reconocimiento de las BZ y del GABA, es la GABAmodulina (Guidotti et al., 1982). La GABAmodulina no fosforilada inhibe el binding de GABA o de [³H]muscimol; su fosforilación mediante enzimas dependientes de AMP cíclico, resulta en una pérdida total de su actividad inhibitoria sobre el binding; y la fosforilación de esta proteína mediante la proteincinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina, no afecta su actividad inhibitoria (Guidotti et al., 1983). Se ha propuesto la siguiente hipótesis sobre la función de tal proteína dentro del GABA_A/BZR:

- (a) La GABAmodulina funciona como acoplador de la modulación alostérica de las BZ sobre el receptor GABA_A, y de la modulación de éste sobre el ionóforo para el Cl⁻;
- (b) normalmente, la proteína no está fosforilada; cuando el receptor de BZ es ocupado por un agonista, la proteína se fosforila e incrementa la afinidad del receptor de GABA;
- (c) cuando el receptor GABA_A es activado por GABA, moviliza Ca²⁺ para catalizar la fosforilación de la GABAmodulina;
- (d) cuando la fosforilación de la proteína está mediada por Ca²⁺, acopla el receptor GABA_A con el canal para el Cl⁻ (Guidotti et al., 1983). Sin embargo, algunos ligandos del receptor de BZ no activan la proteincinasa A, mientras que otros pueden activar mecanismos enzimáticos que disminuyen el grado de fosforilación de la GABAmodulina.

B. Distribución celular del complejo GABA_A/BZR

El número de receptores de BZ localizados en la superficie de la membrana, con un sitio de reconocimiento de los ligandos orientado extracelularmente, abarca el 80% del total; mientras que el número restante de receptores se encuentran protegidos por la membrana plasmática, intracelulares o secuestrados en la membrana (20%) (Czajkowski y Farb, 1986, 1989).

Los receptores intracelulares y los de superficie, son farmacológicamente similares respecto a su sensibilidad a metil-β-carbolina-3-carboxilato y su afinidad para flunitrazepam; se degradan con cinéticas bifásicas similares (Czajkowski y Farb, 1986; Roca et al., 1988). Sin embargo, los receptores intracelulares no pueden ser acoplados alostéricamente (Czajkowski et al., 1989), y la adquisición del acoplamiento alostérico puede ocurrir a través de una modificación postranscripcional o durante el transporte y ensamble hacia la superficie celular (Farrant et al., 1990).

El número de receptores GABA_A/BZ presentes en la superficie de una neurona, refleja un balance dinámico entre los procesos de síntesis, inserción en la membrana y su degradación; la regulación de estos procesos puede proporcionar un mecanismo para el control de la sensibilidad al transmisor.

C. Ligandos del complejo GABA_A/BZR

El descubrimiento de nuevas clases de ligandos del receptor de BZ muestra que:

(a) La estructura de las BZ no es un prerrequisito para ser reconocidas por el receptor. Algunos compuestos no relacionados con la clase química de las BZ, pueden producir efectos idénticos, y mediante los mismos mecanismos, como las BZ típicas; por otra parte, las BZ pueden producir efectos marcadamente distintos a través del mismo receptor de BZ (Haefely, 1978, 1988c, 1990a). Algunos compuestos no benzodiazepínicos que actúan a través del GABA_A/BZR son:

benzazepinas, β -carbolinas, ciclopirrolonas (como el zopiclon), fenilquinolinas, triazolopiridazinas, imidazopiridinas (como el zolpidem, alpidem, AHR-14479). Un ligando del receptor de BZ es todo agente químico que actúa en tal receptor; y

(b) Las formas mediante las cuales se puede controlar la acción inhibitoria del GABA son (Haefely, 1988a,b, 1989b):

(i) La modulación alostérica de la función del receptor de GABA. La función del receptor de BZ no se restringe a mediar una modulación alostérica positiva del receptor GABA_A (lo cual resulta en una potenciación del GABA); también permite una modulación alostérica negativa de la función del receptor GABA_A (lo cual reduce la efectividad del GABA) y, más aún, los ligandos pueden interactuar como antagonistas de ambos tipos de moduladores, sin afectar por sí mismos la función del receptor GABA_A; y

(ii) La regulación del número de receptores presentes en la membrana postsináptica.

A su vez, tal regulación está influenciada por los procesos de síntesis y degradación de receptores y por la partición de los receptores entre los compartimentos intracelulares y los asociados con la membrana (Steiger y Bischoff, 1992).

El mecanismo de acción de los efectos generales de los ligandos del receptor de BZ, implica la interacción reversible entre el GABA y su receptor, que cambia la conformación de la subunidad β (isomerización del GABA_A/BZR). Esto, o cambios adicionales en la subunidad α , subyace a la transición hacia la conformación abierta del canal (Haefely, 1989b). La capacidad de un ligando para inducir tal isomerización es una propiedad inherente a los ligandos del receptor de BZ y se denomina eficacia intrínseca.

Los ligandos del receptor de BZ abarcan desde la máxima facilitación de la función del

receptor GABA_A (eficacia máxima positiva o agonista, modulación alostérica máxima positiva, eficacia intrínseca = +1), hasta su máxima depresión (eficacia máxima negativa o agonista inverso, modulación alostérica máxima negativa, eficacia intrínseca = -1), con los antagonistas puros ubicados en el centro (eficacia intrínseca = 0) (Haefely, 1988a).

Se ha sugerido que la distancia entre el centro del anillo aromático y el grupo aceptor de protones, dos características comunes de todos los ligandos, podía servir como un indicador (índice Fryer, r) del tipo de actividad que provocan al unirse con el sitio receptor (Fryer et al., 1986). Se propuso la siguiente relación:

INDICE FRYER (r)	EFICACIA DEL LIGANDO
$r < 6.0 \text{ \AA}$	agonista
$6.0 < r < 7.5 \text{ \AA}$	antagonista
$r > 7.5 \text{ \AA}$	agonista inverso

Sin embargo, otros estudios señalan que ninguna distancia de esta naturaleza puede ser una propiedad útil para describir la interacción ligando-receptor, ya que sólo proporcionan la posición espacial relativa de dos puntos de un ligando. Los factores estéricos son importantes para determinar tales interacciones, pero pueden estar determinadas también por interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas y por fuerzas de dispersión (Villar et al., 1989).

Cualquier efecto de los ligandos del receptor de BZ requiere una ocupación fraccional del receptor, diferente para agentes con distinta eficacia intrínseca (a mayor agonismo, menor ocupación fraccional requerida por el ligando). La ocupación fraccional del receptor es la razón del número de receptores ocupados por el ligando respecto al número total de receptores disponibles (Haefely, 1987, 1989b, 1990b).

La correlación entre la ocupación del receptor por parte de un ligando y la intensidad de sus efectos farmacológicos, ayuda a evaluar la eficacia intrínseca de los ligandos del receptor de BZ. La ocupación del receptor de BZ en el SNC se puede monitorear in vivo usando ligandos marcados con isótopos emisores de positrones de vida media corta (^{11}C , ^{75}Br) y con tomografía por emisión de positrones (Hantraye et al., 1987; Maziere et al., 1983; Persson et al., 1985; Susuki et al., 1985).

Los efectos ansiolíticos y antiepilépticos de los agonistas totales se pueden obtener con una pequeña ocupación fraccional del receptor (de 5 a 30%), y con una alta reserva de receptores (presencia de más receptores de los requeridos para una intensidad deseada de los efectos). Por otra parte, los efectos depresores del SNC, sedantes, amnésicos anterógrados y atáxicos, requieren una ocupación fraccional del receptor más alta, y una menor, incluso nula, reserva de receptores (Haefely, 1988b).

Algunos efectos (p.ej. ansiolíticos y anticonvulsivantes), están mediados por neuronas con una densidad de complejos receptores más alta que para otros efectos (p. ej. sedantes y relajantes musculares) (Haefely, 1989a,b).

Es probable que la potencia (y quizá la eficacia) de los ligandos del receptor de BZ dependa del tipo y concentración del anión presente durante el acoplamiento. Los aniones permeables flúor, cloro, bromo y yodo, mejoran la afinidad de los agonistas del receptor de BZ, lo que refleja un mayor acoplamiento entre los receptores y los canales para el Cl^- asociados. Este efecto parece restringirse a los agonistas, debido a que el Cl^- no altera el binding del Ro 15-1788 ni de la 3-carboetoxi- β -carbolina (Evoniuk y Skolnick, 1988).

Las BZ tranquilizantes sirvieron para identificar el sitio de unión mediante el cual ejercen sus efectos farmacológicos, y puesto que tal sitio es responsable de la mayor parte (si no es que de

todos), los efectos relevantes de las BZ, resultó lógico denominarlo el receptor de las BZ. Posteriormente, se encontró el flumazenil (Ro 15-1788), que se une al mismo sitio que las BZ típicas, sin inducir por sí mismo un efecto detectable, pero que inhibe selectivamente los efectos de tales sustancias. En consecuencia, a los moduladores alostéricos positivos de la función del receptor $GABA_A$, se les denominó agonistas del receptor de BZ y a los ligandos que actúan como el flumazenil, antagonistas competitivos del receptor de BZ. El descubrimiento de que las β -carbólinas producen efectos opuestos a los producidos por los agonistas del receptor de BZ (depresión de la función del receptor $GABA_A$; modulación negativa), en un sitio indistinguible del receptor de BZ, y bloqueados por los antagonistas del receptor de BZ, llevó a la propuesta del término agonistas inversos para esta clase de sustancias (Haefely, 1988a, 1989b, 1990b).

El receptor de BZ es el primero y único receptor conocido que media dos efectos diametralmente opuestos, es decir, la facilitación y la inhibición de la función del receptor $GABA_A$, los cuales pueden ser bloqueados por una tercera clase de ligandos (Haefely, 1987, 1989a,b, 1990b).

Los agonistas disminuyen el GMP cíclico cerebelar, mientras que los antagonistas lo aumentan; este sistema de segundos mensajeros no está directamente acoplado al receptor $GABA_A$, sino al estado excitatorio de las neuronas, de manera aún desconocida (Haefely, 1988c).

1. **Agonistas.** Inducen un amplio espectro de cambios en la actividad del SNC (anticonvulsivo, ansiolítico, sedante, relajante muscular). Sus efectos se relacionan con la modulación de la eficiencia neuronal GABAérgica tanto fásica como tónica. Todos los tipos neuronales que utilizan diversos neurotransmisores, están directa o indirectamente afectados por los agonistas del receptor de BZ, lo cual refleja un efecto estabilizador general sobre las neuronas centrales. Potencian la acción del etanol, y desarrollan tolerancia y dependencia. Poseen una eficacia

intrínseca máxima positiva (por ejemplo, flunitrazepam y diazepam).

2. Agonistas parciales. El clonazepam es un agonista parcial con mayor eficacia intrínseca que el Ro 16-6028; se ha utilizado con buenos resultados en pacientes con ataques de pánico y con manía. Administrado oralmente, se absorbe el 81.9-98.1 %, y se alcanzan las concentraciones plasmáticas pico aproximadamente 3 h después. Su vida media plasmática varía entre 8 y 38 h. El nivel plasmático terapéutico abarca de 30 a 60 ng/ml. El Ro 16-6028 es un congénere del flumazenil; posee una potente actividad ansiolítica (Martin et al., 1988). Los agonistas parciales muestran una limitada potenciación del etanol, así como una menor capacidad para producir tolerancia y dependencia, aún en dosis extremadamente altas. Se comportan como agonistas/antagonistas mixtos, ya que bloquean ciertos efectos de los agonistas totales. El interés terapéutico por ellos, como el Ro 16-6028, radica en la mejor separación entre algunos efectos deseados y algunos efectos indeseables de los compuestos de tipo benzodiazepínico. Poseen una eficacia intrínseca submáxima positiva.

3. Antagonistas. El flumazenil posee una confiable actividad antagonista sobre todos los efectos producidos por los agonistas (revierte la sedación y la relajación muscular residuales después de la sedación o anestesia conscientes, revierte la inconsciencia posterior a la sobredosis iatrogénica o suicida). Algunos estudios sugieren efectos opuestos en función de la dosis: en general, cuando las dosis altas tienen mayor efecto que las dosis bajas, se observan ligeros componentes agonistas; cuando las dosis bajas tienen mayor efecto que las dosis altas, se observan componentes agonistas inversos. No obstante, su efecto es altamente específico y no antagoniza otros depresores centrales, tales como los barbitúricos o el etanol. La inyección intravenosa de 1 mg de flumazenil resulta en una ocupación de más del 50% de los receptores. Tiene una vida media aproximada a 50

min. El flumazenil es de acción corta, debido a una rápida inactivación metabólica. Si se administra después de un agonista del receptor de BZ de acción larga, el antagonismo inicial puede disminuir y dar lugar a la reaparición de los efectos del agonista. Posee una eficacia intrínseca cero.

4. Agonistas inversos parciales. Antagonizan los efectos de los agonistas parciales y totales; producen ansiedad, incremento del tono muscular, mejoramiento de la vigilancia y efectos promnésicos. Las indicaciones terapéuticas incluyen la somnolencia patológica, deficiencias de la vigilancia y la atención, problemas de memoria y de aprendizaje, y en intoxicaciones con ciertos depresores centrales, tales como los barbitúricos, si su actividad proconvulsivante puede mantenerse en un nivel clínicamente aceptable. El Ro 15-4513 reduce algunos efectos del etanol más claramente que las β -carbolinas. Poseen una eficacia intrínseca submáxima negativa.

5. Agonistas inversos. No poseen potencial terapéutico debido a sus propiedades convulsivas y ansiógenas (como el Ro 19-4603), aunque constituyen agentes químicos útiles para el estudio de los receptores GABA_A en el SNC. Poseen una eficacia intrínseca máxima negativa.

6. Ligandos GABAérgicos. El mejor agonista GABAérgico es el propio GABA. Sin embargo, se sabe que la barrera hematoencefálica no es permeable al GABA, por lo que se han obtenido diversos derivados lipofílicos sintéticos. Su acción inhibitoria sobre el SNC se ha aplicado principalmente al tratamiento de la epilepsia y otros desórdenes convulsivos.

La siguiente tabla resume las características de los dos tipos principales de receptores de GABA.

Receptor	GABA _A	GABA _B
<u>Ligandos</u>		
GABA	agonista	agonista
Muscimol	agonista	S/E
Isoguvacina	agonista	S/E
THIP	agonista	S/E
(-)Baclofén	S/E	agonista
Bicuculina	antagonista	S/E
Acido δ-amino valérico	S/E	antagonista
Barbitúricos	incrementa <i>binding</i>	S/E
BZ	incrementa <i>binding</i>	S/E
Ciclopirrolonas	incrementa <i>binding</i>	S/E
Imidazopiridinas	incrementa <i>binding</i>	S/E
Picrotoxina	bloquea canal Cl ⁻	S/E
<u>Iones y nucleótidos</u>		
Ca ²⁺ /Mg ²⁺	S/E	dependiente
GTP	S/E	decrementa <i>binding</i>
<u>Canales</u>		
Cl ⁻	Incrementa I _{Cl}	no relacionado
Ca ²⁺	no relacionado	decrementa I _{Ca}
K ⁺	no relacionado	incrementa I _K

S/E, sin efecto; THIP, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol; I, conductancia.

7. **GABOB.** Entre los derivados del GABA -tales como el β -sulfonil-GABA (efectivo como anticomicial), el β -fenil-GABA (útil en el tratamiento de los movimientos involuntarios) y algunas pirrolidinonas (Nakamura et al., 1991; Nishimoto y Ohmoto, 1967; Sasaki et al., 1991)-, destaca el ácido γ -amino- β -hidroxibutírico (GABOB), ya que es un constituyente normal del cerebro. Desempeña un papel esencial en la regulación de los procesos excitadores del SNC y se considera el agente GABAérgico fisiológico del organismo (Nishimoto y Ohmoto, 1967).

El GABOB puede formarse a partir de la 2-hidroxiptrescina en el cerebro de la rata. Ha mostrado efectos anticonvulsivantes mediados por la estimulación del influjo de Cl^- y la inhibición de la recaptura de GABA (Nakao et al., 1991; Noto et al., 1988). Suprime las descargas de espigas producidas por el ácido δ -guanidinovalérico (Yokoi et al., 1987), por la amidino-aurina (Yokoi et al., 1993) y por la penicilina (Chemello et al., 1980). Estimula los receptores GABA_A en las ratas anestesiadas (Enero et al., 1988).

Al igual que el baclofén, el hopantenato de calcio y la citicolina, se ha empleado en pacientes cerebrovasculares (Yano et al., 1990). En estos pacientes, aumenta los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento (GH), la prolactina (PRL) y el cortisol, a diferencia de los hombres sanos, en quienes no tuvo estos efectos (Takahara et al., 1980). Sin embargo, el aumento provocado por el GABOB en los niveles plasmáticos de GH y PRL sí se ha observado en mujeres normales (Fioretti et al., 1978; Melis et al., 1982). También se ha propuesto que posee un efecto neuromodulador sobre la función cardiovascular (Enero et al., 1988).

Se ha sugerido que entre los efectos colaterales durante su uso clínico se encuentra la estimulación de la secreción de ácidos gástricos, mediada por la activación colinérgica central en la rata (Yamasaki y Goto, 1990; Yano et al., 1990). En el estómago perfundido aislado de ratón no se

produjo este efecto (Yano et al., 1990). Es probable, entonces, que existan diferencias relacionadas con el género en la respuesta a este compuesto.

D. Modelos del funcionamiento del complejo GABA_A/BZR

1. Modelo de tres estados. El modelo de "ajuste inducido" o de "inducción" del receptor de BZ (Polc et al., 1982), supone la capacidad de los ligandos para inducir cambios reversibles en la conformación del receptor. Se propone que:

(a) cuando se encuentra en estado de reposo, no ligado, el receptor de BZ no afecta la función del receptor GABA_A;

(b) los agonistas del receptor de BZ no afectan directamente la función del canal para el Cl⁻, sino que inducen una conformación que facilita la función del receptor GABA_A sobre dicho canal;

(c) los agonistas inversos tampoco afectan directamente el canal, sino que inducen otra conformación del receptor de BZ que deprime la función del receptor GABA_A;

(d) los antagonistas competitivos no alteran la conformación del estado de reposo, pero bloquean cualquier cambio provocado por los ligandos agonistas o agonistas inversos.

2. Modelo de dos estados. El modelo de "selección" del receptor de BZ (Braestrup et al., 1983; Ehlert, 1986), señala que los ligandos seleccionan y estabilizan la conformación intercambiable y espontánea del receptor de BZ. Se asume que el receptor de BZ normalmente oscila entre dos estados, uno que facilita la función del receptor GABA_A ("conformación activa"), y otro sin efectos sobre la función del receptor ("conformación inactiva"). Según este modelo, el equilibrio dinámico de los dos estados determina la función del receptor:

(a) Los agonistas se unen con una alta afinidad a la conformación activa del receptor de BZ y la estabilizan, lo que facilita la función del receptor GABA_A;

(b) los agonistas inversos se unen con una alta afinidad a la conformación inactiva y la estabilizan, lo que reduce la función del receptor GABA_A;

(c) los antagonistas se unen de manera indistinta y con igual afinidad a ambos estados, sin modificar el equilibrio entre ellos ni la sensibilidad del receptor GABA_A.

El perfil termodinámico de la interacción ligando-receptor parece apoyar la hipótesis de la "inducción" (Möhler y Richards, 1981). No existe hasta el momento alguna forma de decidir si el modelo de "inducción" o de "selección" es el correcto.

3. Modelo de las propiedades electrónicas de la interacción ligando-receptor.

Se ha propuesto un modelo general que considera las diferencias cualitativas en las propiedades electrónicas de compuestos aparentemente similares entre sí, principalmente del tipo de las β -carbolinas (Villar et al, 1989). En todos los ligandos existen dos sitios aceptadores de protones susceptibles de reconocimiento por parte de los receptores, independientemente del tipo de compuesto. El receptor de BZ reconoce tales sitios aceptadores de protones mediante los residuos de aminoácidos (donadores de protones). La activación del receptor se modula por la acción entre el anillo aromático más lipofílico de los ligandos y los sitios clave del receptor. De acuerdo con esto, los mecanismos de activación del receptor son de dos tipos:

(a) Conformacional.- se requieren diferentes conformaciones del receptor, para acomodar la porción lipofílica en diferentes regiones de él; y

(b) Electrónico.- el grupo lipofílico puede alterar la estructura electrónica del sitio de unión mediante la transferencia de cargas con un aminoácido aromático en el receptor.

Segunda parte

I. Relaciones entre el GABA y el Sueño

A partir de las propuestas de Jouvet (1972, 1974), se conoce que el ciclo sueño-vigilia está controlado por los sistemas neurotransmisores de acetilcolina y las aminas biógenas (Monti, 1990). Los mecanismos reguladores del nivel de vigilancia se relacionan con la activación ascendente de los sistemas monoaminérgicos cerebrales, mientras que las estructuras colinérgicas desencadenan los eventos neurofisiológicos subyacentes (Adrianov y Shugalev, 1988; Hernández-Peón, 1965; Hobson y McCarley, 1975).

En el caso de la acetilcolina, su liberación local no es la única responsable de las alteraciones en la excitabilidad cerebral que acompañan la transición del sueño de ondas lentas al sueño MOR o a la vigilia. También participan la dopamina, la serotonina, el glutamato, la glicina y el GABA (Marks y Roffwarg, 1989; Yamamoto, 1988). La generación del sueño paradójico puede depender de la activación de las neuronas colinérgicas y la simultánea inactivación de las células noradrenérgicas del *locus coeruleus*, por la acción intermediaria de las neuronas GABAérgicas locales (Jones, 1991a). En el tegmento pontino dorsolateral, las neuronas GABAérgicas permiten una mutua interacción inhibitoria durante el sueño paradójico entre las neuronas colinérgicas y noradrenérgicas (así como serotonérgicas), que están en estrecha proximidad (Jones, 1991b).

En cuanto a la serotonina, los núcleos del rafé contienen también GABA, noradrenalina, encefalina, somatostatina, sustancia P, colecistoquinina, neuropéptido Y y factor liberador de tirotrópina (Villar, 1994). Esto supone que muchas otras sustancias, además de la serotonina, participan en la regulación del sueño. Existe una vía descendente habénula-rafé que contiene GABA y desempeña un papel importante en la inducción y/o en la organización del ciclo sueño-vigilia (Goldstein, 1983). Un ejemplo de la interacción GABA-serotonina-sueño, lo muestra el hecho de

que la GABA_A pentina, un análogo del GABA con actividad antiepileptogénica, aumentó el sueño delta y el nivel de serotonina en la sangre de seis voluntarios sanos (Rao et al., 1988). Por otra parte, la aplicación iontoforética de bicuculina en el rafe dorsal revirtió la supresión de la actividad neuronal observada durante el sueño de ondas lentas, pero no afectó la actividad mantenida durante la vigilia ni la supresión de la actividad neuronal durante el sueño MOR. Esto sugiere que las aferencias GABAérgicas controlan algunos aspectos de la actividad de las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal dependiendo del estado conductual (Levine y Jacobs, 1992).

Con relación al papel del GABA_A/BZR en la regulación fisiológica y en la inducción farmacológica del sueño, se ha observado que la 3-hidroxi-metil- β -carbolina (antagonista del receptor de BZ), produjo un aumento dependiente de la dosis en la latencia de sueño de la rata. En una dosis baja que por sí misma no afecta el sueño, la β -carbolina antagonizó el sueño inducido con una dosis alta de flurazepam (Mendelson et al., 1983). El bloqueo de la recaptura de GABA en las células gliales talámicas promovió el sueño en el gato (Juhász et al., 1991).

Otra línea de evidencia indica que la privación instrumental de sueño induce alteraciones en la función del complejo GABA_A/BZR (Pokk y Zharkovsky, 1995), aunque la privación selectiva del sueño MOR o el rebote de esta fase no afectaron la cinética del *binding* del ³H-diazepam *in vitro* (B_{max} o K_d) (Mueser et al., 1983). Los niveles de GABA no cambian significativamente durante la privación instrumental del sueño, pero sí aumentan durante el periodo de rebote (Bettendorff et al., 1996). El flumazenil antagoniza los cambios EEG del "rebote" de sueño posterior a la privación del mismo (Seifritz et al., 1995), lo que sugiere la participación del GABA_A/BZR en los mecanismos del sueño.

Un activador del *binding* de ³H-GABA a las membranas sinápticas del cerebelo de la cabra

está presente en la orina humana. Parece acumularse durante la vigilia y es más potente conforme aumenta la duración de la misma; este factor perdió su efecto al extraerse de de la orina recolectada después de 8 horas de sueño. No perdió sus propiedades cuando se almacenó entre 0°-5° C durante 7 días, pero sí cuando se calentó a 100° C durante 15 minutos, o cuando se trató con tripsina (0.08%) a 37° C durante 30 minutos. Estos resultados sugirieron que este activador del binding de ³H-GABA: (a) aumenta en cantidad de manera proporcional a la duración de la vigilia, (b) es termolábil, y (c) es de naturaleza peptídica (Chandra y Poddar, 1986).

La administración repetida de 5 mg. de flumazenil (antagonista del receptor de BZ) potenció los efectos hipnóticos de la privación de sueño en sujetos alertas; por el contrario, disminuyó estos efectos en sujetos somnolientos. Además, se observó una mayor disminución de la somnolencia en los sujetos somnolientos que en los alertas cuando se aplicaron dosis altas de 60 y 120 mg. Pueden existir niveles variables de un factor endógeno de tipo benzodiazepínico, que además difiere entre los individuos (Lavie, 1989).

Un correlato genético de la influencia de la transmisión GABAérgica en los mecanismos del sueño, indica que los receptores GABA_A de una especie de ratones con un patrón de sueño extenso son más sensibles a diversos compuestos hipnótico-sedantes que actúan en tales receptores, en comparación con los ratones con sueño breve (De Fiebre et al., 1992; Zahniser et al., 1992). Los defectos estructurales del GABA_A/BZR dan lugar a trastornos del sueño (Schwartz, 1988). La progenie de ratas con deficiencia de receptores de BZ mostraron, a la edad de 5-6 meses, una disminución en la cantidad de sueño de ondas lentas II (Marczynski y Urbancic, 1988). Las ratas expuestas prenatalmente al diazepam tuvieron menos receptores de BZ en el tálamo y una menor proporción de sueño de ondas lentas II al año de edad (Livezey et al., 1985). Los receptores de BZ

pueden desempeñar un papel fisiológico en los mecanismos de sincronización EEG del sueño de ondas lentas.

La facilitación de las sinapsis GABAérgicas con ácido di-n-propilacético acortó la latencia de sueño y disminuyó el tiempo total de vigilia de 11 voluntarios sanos; al prolongar el periodo de administración del ácido, se observó una disminución en el sueño de ondas lentas, sin afectar al sueño MOR y sin dejar secuelas matutinas (Schneider et al., 1977). En otro estudio, se encontró que el GABOB produjo perdurables ondas rápidas de baja amplitud en el EEG del sueño de ondas lentas en ratas normales (Hata et al., 1988).

Existe cada vez más evidencia de que el GABA también puede actuar junto con el grupo de transmisores típicos, o desempeñar un papel específico por sí mismo, en el control del ciclo sueño-vigilia. Otros datos relevantes al respecto provienen de:

- (a) la medición de los niveles de GABA durante diversos estados conductuales;
- (b) la manipulación experimental de los niveles de GABA endógeno (estimulando su producción, inhibiendo su degradación);
- (c) las alteraciones clínicas que se acompañan de deficiencias en la neurotransmisión GABAérgica.

A. Evidencias neurofisiológicas, clínicas y bioquímicas

La liberación de GABA endógeno desde la corteza cerebral es mayor durante el sueño que durante la vigilia (Jasper et al., 1965), y se reduce por la estimulación de la formación reticular (Jasper y Koyama, 1969). Aunque existen dudas acerca de si la presencia del GABA en el dializado refleja su liberación sináptica (Westerink, 1995), se encontró un aumento en la actividad del sistema GABAérgico en los núcleos del rafe dorsal y del *locus coeruleus* sólo durante el dializado del sueño

MOR de los gatos (Nitz y Siegel, 1993). Tanto el cese de la actividad de las neuronas del *locus coeruleus* durante el sueño MOR, como la acción mediadora de la acetilcolina sobre el aumento de esta fase, pueden estar mediados por los niveles del GABA (Alam et al., 1993).

Varios estudios han demostrado los efectos sedantes de la inhibición catalítica irreversible de la GABA-transaminasa (GABA-T, la enzima responsable de la degradación del GABA), y por la administración de agonistas GABAérgicos.

Los altos niveles de GABA cerebral causados por una sola dosis alta de ácido GABA γ -vinílico (1200mg/kg) o GABA γ -acetilénico (100 mg/kg) permanecen elevados durante 24 h (Schechter et al., 1977). Producen hipersincronización EEG y somnolencia (Myslobodsky y Mansour, 1979), y disminuyen la alerta relacionada con la dopamina (Dzoljaic y Godschalk, 1978). Este efecto está mediado por una posible acción postsináptica inhibitoria sobre los receptores de GABA en el globo pálido (Myslobodsky y Mansour, 1979).

El aumento en los niveles de GABA cerebral producido por la fengabina (un agente GABAérgico antidepresivo), invierte el déficit de evitación pasiva en ratas bulbectomizadas, antagoniza el déficit de escape en el modelo de indefensión aprendida y disminuye tanto el porcentaje como el número de los episodios de sueño paradójico, al mismo tiempo que incrementa su latencia (Lloyd et al., 1987).

Varios trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos -tales como la epilepsia, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la depresión y el insomnio familiar fatal- se asocian con una alteración en el número de receptores de GABA, de neuronas y sinapsis GABAérgicas o del nivel del GABA en el SNC (Autret, 1995; Cocchi, 1978; Enna et al., 1977; Enna, 1980; Frey et al., 1979; Lloyd et al., 1977, 1985; Perry et al., 1979; Puca et

al., 1984; Ribak et al., 1979). La organización del sueño en varios de estos síndromes está perturbada (Kellaway, 1985; Wiegand et al., 1991), lo cual llega a ser percibido por algunos pacientes (Hoepfner et al., 1984).

Los intentos para utilizar el GABA en los ensayos clínicos fracasan debido a que se requieren dosis extremadamente altas para forzarlo a cruzar la barrera hematoencefálica (Kuriyama y Sze, 1971, Maynert y Kaji, 1962). Se ha ensayado con las pirrolidinonas (derivados y prodrogas del GABA), que son más lipofílicas que el GABA y penetran fácilmente al SNC. Prolongan la duración del sueño inducido con pentobarbital sódico y poseen propiedades antiamnésicas en los ratones (Nakamura et al., 1991; Sasaki et al., 1991). Sin embargo, también es posible que estos derivados actúen sin afectar al sistema GABAérgico (Krogsgaard-Larsen, 1981). Otros estudios han sugerido que su principal mecanismo farmacológico de acción es una perturbación de la estructura de las membranas (Perlman y Goldstein, 1984).

El tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente con diversos agonistas GABAérgicos es efectivo, a la vez que produce somnolencia y mejora los trastornos de sueño concomitantes (Anden et al., 1973; Lloyd et al., 1983). Alguna evidencia relaciona al receptor GABA_B con esta mejoría, ya que el baclofén, agonista de este receptor, alivió el insomnio y la irritabilidad en un caso de aciduria glutárica de tipo I (Yamaguchi et al., 1987).

Se conocen las propiedades sedantes tanto del ácido hidrazinopropiónico, un análogo estructural del GABA (Van Gelder, 1969), como del muscimol, un agonista GABAérgico (Scheel-Kruger et al., 1978). Por otra parte, la melatonina posee una capacidad inductora y modificadora del sueño (Anton-Tay et al., 1971; Cramer et al., 1974; Fernández-Guardiola y Anton-Tay, 1974; Golombek, 1996; Hishikawa et al., 1969; Holmes y Dudgen, 1982; Mendelson

et al., 1980). La administración tópica de melatonina en el hipotálamo, induce el sueño en los gatos (Marczynsky et al., 1964). Estos efectos probablemente están mediados por un incremento del GABA (Anton-Tay, 1971).

Existen células inmunoreactivas al GABA en la región preóptica y la zona posterior ventrolateral, así como una zona densa de fibras GABAérgicas en el hipotálamo ventrolateral del gato. Es posible que estas neuronas contengan también monoaminooxidasas e histamina, que están implicadas en la regulación de la vigilia (Kitahama et al., 1989).

Los sistemas GABAérgicos de la región preóptica y del hipotálamo ventrolateral posterior, intervienen en la regulación del sueño. La destrucción específica de los cuerpos celulares de la región preóptica, mediante la inyección intracerebral local de ácido iboténico, induce insomnio de larga duración en el gato. Por el contrario, la inyección bilateral de muscimol en el hipotálamo ventrolateral posterior, en esos animales insomnes, provoca la reaparición del sueño lento y del sueño paradójico (Kitahama et al., 1989; Sallanon et al., 1989).

Existe un ritmo de los niveles de GABA en el hipotálamo y en el tálamo de la rata, que alcanza un pico durante la noche (Friedman y Piepho, 1978). La acción del GABA en estas zonas depende del Cl⁻, ya que el GABA inhibe, mientras que el medio bajo en Cl⁻ excita, la actividad unitaria del núcleo supraquiasmático (Liou y Albers, 1990). El núcleo supraquiasmático contiene neuronas responsivas al GABA y a los ansiolíticos de tipo benzodiazepínico aplicados exógenamente, que influyen así el control central de los ritmos circadianos (Liou et al., 1990).

La perfusión local del núcleo ventroposterolateral del tálamo con GABA aumenta tanto el sueño de ondas lentas como el sueño MOR en gatos (Juhász et al., 1989).

B. Efectos de algunos ligandos del GABA_A/BZR sobre el sueño

Los ligandos del GABA_A/BZR afectan tanto el sueño MOR como con el No MOR (Fisher et al., 1973). La evaluación de la acción de las drogas sobre el sueño EEG, se basa en los siguientes parámetros:

- (a) Parámetros relacionados con la cantidad de sueño: tiempo total de sueño, porcentaje de vigilia durante el periodo de sueño, número de despertares, eficiencia del sueño y latencia de sueño;
- (b) Parámetros relacionados con la calidad del sueño: proporción de cada fase respecto al sueño total, latencia de cada fase de sueño, número de cambios de fase, número de ciclos y el perfil del sueño.

1. Efectos de las benzodiazepinas

Los agonistas benzodiazepínicos del GABA_A/BZR afectan los parámetros polisomnográficos relacionados con:

- (a) La cantidad del sueño.- Aumentan el tiempo total del sueño (Chambers et al., 1978; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Mizuki et al., 1988; Nicholson et al., 1976; Posadas y Rojas, 1984; Seidel et al., 1985); disminuyen la latencia del sueño (Fawcett y Kravitz, 1982; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Seidel et al., 1985; Subhan et al., 1986), el número de despertares (Ferrillo et al., 1984; Gaillard, 1984; Johns, 1975) y el tiempo total de vigilia (Ferrillo et al., 1984; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Mizuki et al., 1988), aumentan la latencia para despertar (Gaillard, 1984) y la eficiencia del sueño (Ferrillo et al., 1984); y
- (b) La calidad del sueño.- Disminuyen el tiempo total de la fase 1 (Bonnet et al., 1981; Borbely et al., 1985; Fawcett y Kravitz, 1982; Kales et al., 1988; Mizuki et al., 1988), aumentan la duración de la fase 2 (Bonnet et al., 1981; Fawcett y Kravitz, 1982; Gaillard, 1984; Kales et al.,

1988; Mizuki et al., 1988; Seidel et al., 1985), y la duración y abundancia de los husos de sueño (Gaillard, 1984), disminuyen los complejos K (Gaillard, 1984), y el sueño de ondas lentas (Feinberg et al., 1977; Fisher et al., 1973; Gaillard, 1984; Griazude et al., 1979; Kales et al., 1975, 1976; 1988; Ferrillo et al., 1984, Mizuki et al., 1988; Seidel et al., 1985), incrementan la latencia del sueño MOR (Gaillard, 1984; Kales et al., 1988), y disminuyen la duración del sueño MOR (Borbely et al., 1985; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Roth et al., 1980) y los cambios de fase (Borbely et al., 1985).

Otros efectos de los derivados de tipo benzodiazepínico, se relacionan con su capacidad para inducir adicción a su eficacia hipnótica, síntomas de supresión y de tolerancia (De la Fuente, 1983). Al suspender la ingestión de BZ ocurre un incremento en la vigilia nocturna, fenómeno conocido como "rebote" de vigilia (De la Fuente, 1981). El desarrollo de la tolerancia a la acción sedante del diazepam, se asocia con una reducción en la cantidad de los husos EEG inducidos por la administración de las BZ, y también con un aumento en la actividad rápida de bajo voltaje (Valerio y Massotti, 1988). El tratamiento crónico con BZ reduce la sensibilidad de las neuronas del rafe dorsal al GABA (Wilson y Gallager, 1988). Como en el caso de las células corticales y cerebelosas, tal subsensibilidad se refleja en la disminución del influjo de Cl^- estimulado por GABA (Marley y Gallager, 1989).

La alternancia cíclica del sueño No MOR-MOR se correlaciona, respectivamente, con incrementos y decrementos cíclicos de la potencia relativa de la banda delta (Church et al., 1975; Ferrillo et al., 1984). Esta periodicidad de las ondas en la banda delta, pero no su porcentaje espectral, se desorganiza por la acción de las BZ (Feinberg et al., 1977; Gath et al., 1981).

Los antagonistas del $GABA_A/BZR$ revierten estos efectos, analizados tanto visual como digitalmente.

La administración oral de 200 mg. de Ro 15-1788, antagoniza los efectos sedantes, miorrelajantes y atáxicos producidos por 8 mg. de 3-metilclonazepam en voluntarios sanos (Darragh et al., 1981b). La inyección intravenosa de 20 mg. de Ro 15-1788, revierte el sueño profundo producido por 35 mg. de 3-metilclonazepam; los sujetos permanecen alertas 60 segundos después del inicio de la inyección, y los cambios EEG durante el periodo de la inyección correlacionan con la transición conductual del sueño a la vigilia (Darragh et al., 1981a).

Los efectos de la administración oral de 10 mg. de diazepam sobre la actividad eléctrica cerebral, tanto espontánea como evocada, se revierten por completo con la inyección intravenosa de 5 mg. de Ro 15-1788. Este efecto es abrupto, y aparece 1 min. después del inicio de su inyección. El antagonista reduce el decremento de la vigilancia producido por el diazepam. También disminuye la variabilidad de la actividad eléctrica cerebral, lo cual se interpreta como un efecto estabilizador sobre el nivel de vigilancia (Laurian et al., 1984).

Otros estudios han encontrado efectos intrínsecos de los antagonistas, produciendo cambios EEG cuantitativos que concuerdan con un incremento en la vigilancia: la inyección de 5 mg. de Ro 15-1788 disminuye la potencia de las bandas teta y alfa, incrementa la frecuencia de la banda alfa y decremента la frecuencia de la banda delta (Schöpf et al., 1984). Se han descrito efectos de tipo agonista inverso parcial, relacionados con la dosis, como parte de la actividad intrínseca de los antagonistas. En oposición al diazepam, la aplicación de 10mg./kg. de Ro 15-1788 en el perro, aumenta tanto el sueño No MOR como el sueño MOR (Wauquier y Asthon, 1984). En otro estudio (Emrich et al., 1984), se privó de una noche de sueño a 5 voluntarios sanos y se les inyectaron 10 mg. de Ro 15-1788, sin encontrar cambios relevantes en el desempeño psicomotriz, pero no se informa de algún efecto sobre el sueño.

Aunque el diazepam se utiliza principalmente como ansiolítico (Tallman et al., 1980), también posee efectos hipnóticos y sedantes en dosis de 5 y 10 mg.; se emplea como un hipnótico y se usa con frecuencia en el tratamiento adjunto del insomnio (Borenstein y Cujo, 1974; Itil et al., 1972; Kales y Scharf, 1973).

La ansiedad diurna o el insomnio de rebote asociados con la supresión de un periodo prolongado de tratamiento, o bien con periodos cortos de administración de BZ con vidas de eliminación breves (Kales et al., 1995; Martínez y Ve'ra, 1989; Morgan, 1994), no se observan después del tratamiento con diazepam (Ashton, 1994; Kales et al., 1988).

2. Efectos de las ciclopirrolonas

El perfil de acciones del zopiclon (agonista no benzodiazepínico del GABA_A/BZR) sobre los parámetros cualitativos y cuantitativos del sueño es como sigue:

a) Cantidad de sueño. - Aumenta el tiempo total de sueño (Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno et al., 1993) y el índice de eficiencia de sueño (Kanno et al., 1993), mientras que disminuye la latencia de sueño (Billiard et al., 1987; Kanno et al., 1993; Trachsel et al., 1990). También acorta la latencia subjetiva de sueño (Allain et al., 1995; Nicholson y Stone, 1987; Tafti et al., 1992; Trachsel et al., 1990), produce la sensación de dormir más y mejor (Allain et al., 1995; Billiard et al., 1987; Nicholson y Stone, 1987; Tafti et al., 1992) y de despertares menos frecuentes (Allain et al., 1995; Stutzmann et al., 1992), aunque también se ha informado que no afecta el tiempo total de vigilia (Billiard et al., 1987).

b) Calidad del sueño. - Disminuye la fase 1 (Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1987; Pecknold et al., 1990), aumenta la fase 2 (Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1987; Trachsel et al., 1990), pero también se ha observado una disminución de esta fase (Jovanovic y Dreyfus, 1983).

Aumenta la densidad de los husos de sueño y disminuye la de los complejos K (Jobert et al., 1992). En cuanto al sueño lento, se ha encontrado que lo aumenta (Billiard et al., 1987; Brun, 1988; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1983; Stutzmann et al., 1992, 1993), lo disminuye (Mamelak et al., 1983; Quadens et al., 1983; Trachsel et al., 1990), lo afecta mínimamente (Rohers et al., 1985), o no lo afecta (Nicholson y Stone, 1987), aunque disminuye su latencia (Kanno et al., 1993; Stutzmann et al., 1992). También existen evidencias encontradas respecto a su efecto sobre el sueño MOR, ya que se ha informado que no modifica la latencia de esta fase (Jovanovic y Dreyfus, 1983; Nicholson y Stone, 1983; Trachsel et al., 1990) o la aumenta (Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1987; Rohers et al., 1985), no modifica el porcentaje de sueño MOR (Jovanovic y Dreyfus, 1983; Nicholson y Stone, 1983; Stutzmann et al., 1992; Trachsel et al., 1990) o lo disminuye (Kanno et al., 1993; Rohers et al., 1985).

3. Efectos de las imidazopiridinas

El zolpidem (otro agonista no benzodiazepínico del GABA_A/BZR), es otro de los fármacos que se han propuesto como alternativas terapéuticas a las BZ. Se ha informado de los siguientes efectos sobre el sueño:

a) Cantidad del sueño.- Aumenta el tiempo total de sueño (Lavoisy et al., 1992; Lund et al., 1988; Merlotti et al., 1989; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990; Wheatley y Psych, 1989), disminuye la latencia de sueño (Herrmann et al., 1988; Lavoisy et al., 1992; Merlotti et al., 1989; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990; Wheatley y Psych, 1989), el tiempo total de vigilia nocturna y el número y la duración de los despertares nocturnos (Lavoisy et al., 1992; Nicholson y Pascoe, 1986; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990; Wheatley y Psych, 1989)

b) Calidad del sueño.- Disminuye la latencia y la duración de la fase I (Kryger et al., 1991;

Lund et al., 1988; Nicholson y Pascoe, 1986), disminuye la fase 2 y aumenta su latencia (Koshorek et al., 1988), aunque aumenta esta fase en dosis altas (30 mg.) (Nicholson y Pascoe, 1986); sin embargo, se ha observado que también las dosis bajas y medias la aumentan (Herrmann et al., 1988; Lavoisy et al., 1992; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990); aumenta la proporción y la latencia del sueño de ondas lentas (Arbilla et al., 1985; Herrmann et al., 1988, 1991; Koshorek et al., 1988; Kryger et al., 1991; Lavoisy et al., 1992; Nicholson y Pascoe, 1986), no disminuye el sueño MOR (Lavoisy et al., 1992), aunque en dosis promedio (10 mg.) y también en altas dosis (20 mg.) disminuye el porcentaje de sueño MOR (Brunner et al., 1991; Herrman et al., 1988; Merlotti et al., 1989; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990) y aumenta la latencia del sueño MOR (Herrmann et al., 1988; Nicholson y Pascoe, 1986; Oswald y Adam, 1988).

4. Efectos del GABOB

No se dispone de informes acerca del efecto del GABOB sobre la organización del sueño nocturno. La elección de esta droga en la presente investigación se basó en la necesidad de actuar de manera agonista directa sobre la subunidad receptora del GABA.

El GABOB posee una acción inhibitoria de la excitabilidad neuronal, aún más eficaz y consistente que la del GABA, en las crisis producidas química y eléctricamente a los perros (Chemello et al., 1980; Nakao et al., 1991; Noto et al., 1988; Yokoi et al., 1987, 1993). Este efecto se confirmó con pacientes que sufrían diversos tipos de epilepsia (Nishimoto y Ohmoto, 1967). El GABOB también es útil en la anestesia y en el manejo diversas manifestaciones de excitabilidad psicomotora, en vista de su acción sedante (Italmex, Lab).

Destaca la semejanza entre los usos del GABOB y algunas de las aplicaciones de las BZ típicas, lo que insinúa su posible perfil hipnótico.

En general, puede observarse la similitud de los efectos producidos sobre el sueño por todos los ligandos exógenos:

- Aumentan el tiempo total del sueño y el índice de eficiencia del sueño;
- Disminuyen el tiempo total de vigilia y el número de despertares nocturnos;
- Acortan la latencia de sueño;
- Disminuyen las fases 1 y MOR del sueño;
- Alargan la latencia del sueño MOR.

- En el caso de la fase 2 y el sueño de ondas lentas, el diazepam aumenta aquélla y disminuye éste; en el caso de los ligandos no benzodiazepínicos, tanto el zopiclon como el zolpidem pueden aumentar o disminuir la fase 2, pero mientras que el zopiclon puede aumentar o disminuir también el sueño lento, el zolpidem lo aumenta de manera franca.

Como ya se mencionó, se desconocen los efectos del GABOB al respecto, pero para el presente trabajo se supondrá de manera exploratoria que provoque cambios semejantes a los producidos por el diazepam.

Es claro que el diazepam, el zopiclon y el zolpidem son más semejantes entre sí cuando se consideran sus efectos sobre las variables cuantitativas que cuando se analizan sus efectos sobre los parámetros cualitativos del sueño. En concreto, existen más discrepancias en cuanto a sus efectos sobre la fase 2 y el sueño delta.

C. Efectos residuales de algunos ligandos del GABA_A/BZR sobre la atención

En el presente trabajo, se entiende por efectos residuales tempranos a las secuelas en el desempeño psicomotor diurno ocasionadas por los ligandos a las 10 horas posteriores a su administración nocturna. A continuación se mencionan algunos aspectos relevantes en la valoración de los efectos

residuales tempranos de los tratamientos sobre la atención.

1. Aspectos neurofisiológicos de la atención

Interesa conocer los efectos residuales de la manipulación exógena del GABA_A/BZR debido a que el GABA (como la glicina y la serotonina), inhiben la transferencia de la información visual a través del núcleo geniculado lateral durante la vigilia en el gato (Marks y Roffwarg, 1989).

Varios aspectos del procesamiento cognitivo relacionados con la atención, la activación, la alerta y el esfuerzo (Eysenck, 1982; Kahneman, 1973; Posner, 1978; Pribram y McGuinness, 1975), están modulados por diversos sistemas difusos de neurotransmisores que se proyectan hacia la corteza (Clark et al., 1987; Foote, 1987; McCormick, 1989b; Oken y Salinsky, 1992). Los cuerpos celulares de estas vías ascendentes se originan en el mesencéfalo, la parte alta del puente y el hipotálamo, tienen proyecciones divergentes y modulan la actividad neuronal talámica y cortical. El núcleo reticular talámico, a su vez, está relacionado con la alerta y la atención (Groenewegen y Berendse, 1994; Steriade et al., 1993). El sistema reticular activador se relaciona con el mantenimiento de la vigilia conductual y EEG (Lindsley et al., 1950; Moruzzi y Magoun, 1949; Steriade et al., 1980). Existen otras vías de proyección cortical inespecíficas, pero se conoce menos acerca de su anatomía y fisiología (Saper, 1987).

El concepto de atención es fundamental para entender el funcionamiento humano. La alerta, la vigilancia, el reflejo de orientación y la activación emocional, son conceptos afines que, empero, parecen no ser sinónimos (Sierra et al., 1993d). La atención es un proceso multifactorial, y el primer problema que se enfrenta al estudiarlo es su definición (Meneses y Brailowsky, 1995).

Durante mucho tiempo se pensó en la atención como una capacidad vaga, casi vitalista, y sólo hasta años recientes se considera como el resultado de la acción coordinada de un conjunto de

diversas áreas anatómicas, sin emerger como la propiedad de un sólo centro ni como una función general del cerebro actuando como un todo indiferenciado (Mesulam, 1981; Rizzolatti et al., 1985).

A esto subyace una actividad tónica de la corteza cerebral (una despolarización de las membranas o un aumento en la tasa de disparo neuronal asociados con un estímulo), mediada por proyecciones inespecíficas desde estructuras subcorticales. El concepto de "vigilancia" fue de los primeros en proponerse para describir un estado fisiológico específico del SNC (Head, 1923). Esta noción es comparable a lo que otros autores definen como la "alerta tónica" (Posner, 1978), el "arousal" (Mesulam, 1981) y la "activación", aunque algunas veces el "arousal" se limita a un estado fásico relacionado con un estímulo, mientras que la "activación" se pretende más específica y relacionada con la preparación motora (Pribram y McGuinness, 1975). Más aún, estos términos se han mezclado para considerar que tanto la alerta tónica como la fásica dependen de la duración de la activación, siendo la alerta tónica más semejante al "arousal" (Posner, 1978).

La atención representa una activación neuronal relevante para una tarea específica y es espacialmente más limitada que la alerta (Oken et al., 1995). Las estructuras corticales críticas para el denominado sistema de la atención ("attentional system"), son: la corteza parietal posterior dorsolateral/lóbulo parietal inferior (aspectos perceptuales), la corteza prefrontal-premotora dorsolateral (aspectos motores) y el giro del cíngulo (aspectos límbicos), con las contribuciones subcorticales del colículo superior, el núcleo pulvinar y el estriado, por lo menos para el caso de la atención visual (Goldberg y Wurtz, 1972; Mesulam, 1990; Rafal et al., 1988).

El sistema de la atención puede mediar la actividad neuronal en otras áreas corticales mediante conexiones directas o indirectas. El sistema de alerta/"arousal" tiene aferencias reticulares **directas del sistema de la atención**, a través del lóbulo parietal inferior (Mesulam, 1981; Posner et

al., 1988).

Los sistemas neurotransmisores relevantes para la alerta y la atención incluyen:

- a) las proyecciones noradrenérgicas desde el *locus coeruleus* (Aston-Jones y Bloom, 1981; McCormick, 1989b);
- b) las proyecciones dopaminérgicas desde el tegmento ventral mesencefálico, donde se originan fibras mesoestriadas y mesocorticales (Björklund y Lindvall, 1986; De Keyser et al., 1990);
- c) las proyecciones serotoninérgicas desde los núcleos del rafe dorsal (Aghajanian y Vandermalen, 1986);
- d) las proyecciones colinérgicas desde el tallo cerebral (incluido el sistema reticular activador) y el sistema diencefálico basal (Mesulam et al., 1983; McCormick, 1989b); y
- e) las proyecciones histaminérgicas desde el hipotálamo (Pollard y Schwartz, 1987; Wada et al., 1991).

En general, los efectos de estos neurotransmisores sobre la fisiología celular son de inicio lento, de larga duración y modulan la actividad de las neuronas postsinápticas (Foote, 1987). Los cambios en el nivel de alerta evaluado mediante el EEG están determinados en parte por estos sistemas neurotransmisores. Las proyecciones colinérgicas y noradrenérgicas desde el tallo cerebral modulan la actividad de las neuronas talámicas, que a su vez modulan el grado de desincronización EEG (Hobson y Steriade, 1986; Lopes da Silva, 1991; McCormick, 1989b; Steriade et al., 1990).

La evaluación conductual de los efectos residuales sobre la atención, describe la manera en que los fármacos afectan al desempeño el día posterior a su administración nocturna. En función del interés de cada investigación, se realizan diversas mediciones subjetivas y objetivas.

La ESS correlaciona alto con algunas medidas objetivas como el "Wilkinson Addition Test" o el "Wilkinson Vigilance Test" (Hoddes et al., 1972). También se correlaciona con los cambios en la somnolencia registrada poligráficamente (Carskadon y Dement, 1977, 1979; Matousek et al., 1983), el tiempo de reacción simple y electivo (Wilkinson y Houghton, 1975), la temperatura periférica y la tasa cardíaca (Bucla-Casal, 1990).

Los informes subjetivos de las personas somnolientas sobre su estado no son del todo confiables, debido a la pobre conciencia del deterioro por parte de los sujetos y a la falta de un punto de referencia de lo que constituye la "alerta" normal (Mitler y Hajdukovic, 1990). Por ello, se han buscado métodos objetivos para evaluar los cambios en el nivel de esta función.

b. Mediciones objetivas

Se puede evaluar por medio de registros psicofisiológicos como la Prueba de Latencias Múltiples de Sueño (MLST) (Carskadon y Dement, 1975), la Prueba de Medidas Repetidas del Sosténimiento de la Vigilancia (RTSW) (Hartse, Roth y Zorick, 1982), la Prueba de Vigilancia Mantenido (MWT) (Mitler et al., 1982), la Puntuación Poligráfica de Somnolencia (PSS) y el Índice Poligráfico de Somnolencia (PSI) (Roth et al., 1984, 1986).

También se ha utilizado la pupilografía para medir la disminución de la vigilancia en los pacientes narcolépticos, sobre la base de que la midriasis pupilar implica un nivel alto de activación (Yoss, Moyer y Ogle, 1969). El registro de la actividad basal electrodérmica es otro índice confiable del nivel de activación durante la vigilia (Freixa I Baqué, 1990). Existen técnicas más sofisticadas, como la cuantificación automática del EEG durante la vigilia (Matousek, 1990), o el registro de diversos parámetros morfológicos de la actividad electroencefálica (Hori, 1990).

Las pruebas MLST, RTSW y MWT se realizan cada dos horas, comenzando a las 10:00

horas y finalizando a las 18:00 horas. Cada sesión consiste en un ensayo de 20 minutos en el cual el sujeto debe intentar quedarse dormido (MLST) o permanecer despierto (RTSW y MWT).

Las pruebas PSS y PSI consisten en un registro poligráfico breve (45 minutos), que se realiza entre las 14:00 y las 16:00 horas, y se miden el EEG, el electrooculograma, el electromiograma y las actividades cardíaca y respiratoria. Se evalúa la latencia y la duración total de la vigilia y las fases 1-4 y MOR del sueño. La latencia de cada fase se considera desde el momento en que comienza la prueba (no desde el comienzo del sueño). Si alguna de las fases no se produce, se considera que su latencia fue de 45 minutos. La duración total de la vigilia y de cada fase de sueño se indica en porcentajes de la duración total de la prueba. Por tanto, el PSI se define como el tiempo total de sueño (expresado en porcentaje) del tiempo total de la prueba, mientras que el PSS se calcula con base en el PSI y la duración de todos los estados del sueño (Buela-Casal y Caballo, 1990).

Sin embargo, se requiere de una prueba objetiva, sencilla y breve para estimar el nivel de la atención inmediatamente al despertar. El análisis del EEG durante el desempeño psicomotor permite evaluar el estado cerebral relacionado con la alerta conductual de un sujeto. Así, se han clasificado visualmente los patrones EEG en la derivación O1-O2 según las diferentes combinaciones de ritmos dentro de los intervalos interestímulo en tareas de tiempo de reacción simple (Fanjul-Moles et al., 1979). La tarea consiste en responder rápidamente a estímulos luminosos que se presentan en forma regular, cada diez segundos, o de forma irregular. Durante esta tarea, se han identificado de manera visual nueve patrones EEG, desde el patrón I hasta el patrón IX: el patrón I indica la máxima activación, mientras que el patrón IX señala la máxima desactivación de un sujeto durante el intervalo interestímulo de la prueba. Los patrones restantes se caracterizan por la diferente distribución del ritmo alfa dentro de estos límites de diez segundos. La evolución de los patrones

EEG se estudia mediante la construcción de matrices de probabilidad de transición, en las que se contabiliza la frecuencia de cambio de un patrón a otro.

A partir del empleo de uno o varios de los métodos expuestos, surgen algunas conclusiones generales que relacionan las propiedades farmacológicas de las sustancias con los efectos residuales que producen.

En primer lugar, se sabe que la dosis es determinante para la presencia o ausencia de efectos residuales diurnos. Prácticamente todas las sustancias estudiadas hasta la fecha producen deterioros en el desempeño diurno si se suministran en dosis suficientemente altas. También se admite que entre más prolongada sea la acción del compuesto, es mayor la probabilidad de que se observen deterioros en el desempeño. Finalmente, algunos datos sugieren que puede desarrollarse algún tipo de tolerancia a tales efectos residuales (Roth et al., 1990).

A pesar de que esta tesis no tiene como objetivo principal evaluar las secuelas de los tratamientos farmacológicos sobre la atención, y tampoco pretende ser un trabajo clínico, enseguida se resumen algunos de los efectos residuales que se han informado para el caso de las sustancias estudiadas en el presente trabajo.

3. Efectos de las benzodiazepinas

Las BZ deterioran la resolución de tareas cognitivas complejas que requieren una capacidad visuoespacial y atención sostenida, y retardan las respuestas motoras (Curran 1991; Golombok et al., 1988). Estas sustancias deterioran el tiempo de reacción (TR) y la capacidad para estimar el tiempo (ET) (Fernández-Guardiola et al., 1972, 1975, 1978, 1981), variables sensibles a diferentes derivados de la misma familia farmacológica (Fernández-Guardiola et al., 1984; Jurado et al., 1989a; Jurado y Fernández-Guardiola, 1990).

Las dosis únicas o intermitentes de 5 y 10 mg. de diazepam producen pocos efectos residuales sobre la ejecución motora, en comparación con su administración crónica (Ashton, 1994; Gorenstein et al., 1994). En este último caso, se presentan deficiencias de memoria y un deterioro psicomotor dependientes de la dosis (Busto et al., 1994).

Sin embargo, la administración aguda de 5 mg. de diazepam produjo somnolencia diurna así como deterioro psicomotor en una muestra de sujetos sanos (Suzuki et al., 1993). Asimismo, 15 mg. de diazepam produjeron amnesia anterógrada, deterioro psicomotor y disminución en el estado de alerta de sujetos voluntarios (Unrug-Neervort et al., 1992). Se obtuvieron resultados similares con una dosis de 10 mg. aplicada a mujeres sanas (Boulenger et al., 1989). En contraste, existen informes acerca de la ausencia de efectos residuales de 5 y 10 mg. de diazepam sobre el tiempo de reacción (Bernheim y Michiels, 1973; Bucla-Casal et al., 1992). Existe la sugerencia de que las BZ no deterioran el rendimiento más allá de lo que normalmente producen la monotonía y el cansancio asociados con la realización de las pruebas (Koelega, 1989). Entre los factores que influyen la magnitud de los efectos residuales de las BZ, pueden mencionarse la vida media de eliminación, el esquema de administración (crónica vs aguda), la dosis, la edad y el tipo de muestra (pacientes vs sujetos sanos) (Ashton, 1994; Castleden et al., 1987; Greenblatt et al., 1991; Hindmarch et al., 1990; Morgan, 1994; Moskowitz et al., 1990; Sierra et al., 1993c).

4. Efectos de las ciclopironas

Una dosis de 7.5 mg. de zopiclon no produjo efectos residuales sobre la ejecución psicomotora a las 7 horas de su administración (Allain et al., 1995). A la mañana siguiente de su administración, produjo un deterioro mínimo (Goa y Heel, 1986; Lader y Denney, 1983; Stutzmann et al., 1992) o ningún efecto residual (Dehlin et al., 1983; Léger et al., 1996; Moon et al., 1990; Nicholson y Stone,

1987; O'Hanlon, 1995; Ponciano et al., 1990; Seppälä et al., 1983; Tafti et al., 1992).

Por el contrario, algunos estudios informan la presencia de efectos colaterales diurnos. Se observó que una dosis de 7.5 mg. deterioró el tiempo de reacción y la coordinación óculo-manual, efecto que desapareció a las 6-8 horas (Saano et al., 1992) o a las 12 horas de la administración del fármaco (Billiard et al., 1987). Se encontraron efectos similares cuando se administró una dosis de 10 mg. a sujetos sanos (Broadhurst y Cushnaghan, 1987).

5. Efectos de las imidazopiridinas

El zolpidem en dosis de 10 y 20 mg. no produjo efectos residuales sobre la somnolencia diurna evaluada de manera objetiva (mediante la prueba de latencias múltiples de sueño) o subjetiva (escala de somnolencia de Stanford) (Lund et al., 1988; Scharf et al., 1991; Sicard et al., 1993). La mayor parte de los estudios indican una ausencia de efectos residuales del zolpidem, en varias dosis, sobre la ejecución psicomotora (Allain et al., 1995; Bensimon et al., 1990; Brunner et al., 1991; Kryger et al., 1991; Lavoisy et al., 1992; Monti, 1989; Morselli et al., 1988; Roth et al., 1995; Sicard et al., 1993).

También existen evidencias contrarias, ya que el zolpidem deterioró la memoria a corto y largo plazo, la ejecución psicomotora y los movimientos posturales de sujetos sanos que recibieron una dosis de 10 mg. (Lund et al., 1988; Morselli et al., 1988; Sicard et al., 1993). En otro estudio, el zolpidem disminuyó de manera relacionada con la dosis (5, 10 y 20 mg.) la velocidad máxima de los movimientos oculares sacádicos, sin que este efecto persistiera a la mañana siguiente (Richens et al., 1993).

Sin embargo, una revisión reciente concluye que la administración aguda o crónica del zolpidem (hasta 28 días), en sujetos sanos o insomnes (10 mg. en adultos y 5 mg. en ancianos), no

produce un defecto inmediato de la memoria, ni un deterioro en la ejecución psicomotora a la mañana siguiente de la administración del fármaco (Declerck y Bisserbe, 1995).

6. Efectos del GABOB

De nueva cuenta, como en el caso de sus efectos sobre el sueño, se desconocen los efectos residuales del GABOB sobre la atención, por lo que esta tesis servirá para documentarlos de manera exploratoria.

Tercera parte

I. Trabajo experimental

A. Planteamiento del problema

El efecto neto de los ligandos del receptor de BZ depende de la presencia de GABA en su receptor, debido a que sólo son moduladores del proceso primario de reconocimiento o transducción de las señales interneuronales, al actuar al nivel de los receptores GABA_A, en los eventos posteriores a la unión del GABA con sus receptores, o en ambos (Haefely, 1988a,b,c, 1989a,b).

La mayoría de los estudios acerca de los efectos de los ligandos del GABA_A/BZR sobre el sueño, se dirigen más a la descripción anecdótica de dichos efectos que a la discusión de la manera en que el sistema GABAérgico podría participar en el control de tal función. Se desconoce la naturaleza y magnitud de las diferencias en los efectos que producen, sobre el sueño y la atención, los tratamientos con ligandos exógenos del complejo GABA_A/BZR, como una función tanto de su distinta eficacia intrínseca como de la fracción del receptor que afectan.

Por tanto, el problema que planteamos en la presente tesis es conocer cuál es la participación del complejo GABA_A/BZR en la organización del sueño, cuando se modula con diferentes ligandos exógenos. De manera secundaria, interesa conocer cuáles son los efectos residuales tempranos de tal manipulación sobre algunos procesos relacionados con la atención diurna, evaluados de manera subjetiva (autoinforme según la Escala de Somnolencia de Stanford) y objetiva (desempeño psicomotor en una tarea de tiempo de reacción simple, estimación del tiempo, expectación y actividad EEG espontánea).

Se ejerció una acción farmacológica sobre el complejo GABA_A/BZR mediante el empleo de:

(a) una sustancia que modula la fracción GABA_A del receptor (GABOB);

(b) un agonista típico del receptor de BZ (diazepam); y

(c) dos ligandos no benzodiazepínicos que poseen una afinidad selectiva por el receptor de BZ, pero que varían en su estructura química (zopiclon y zolpidem).

El término receptor de BZ, aunque incorrecto en el sentido estricto debido a que el receptor también muestra afinidad por compuestos no benzodiazepínicos, se mantendrá a lo largo de este trabajo por las siguientes razones:

- (a) Este sitio fué inicialmente definido como el receptor de las BZ tranquilizantes típicas (p. ej. el diazepam);
- (b) El término ha estado en uso por más de 20 años;
- (c) No se ha propuesto aún una mejor alternativa.

Se ha pretendido definir a las diversas clases activas de sitios específicos de reconocimiento de los ansiolíticos e hipnóticos dentro del $GABA_A/BZR$ (BZ, imidazopiridinas, ciclopirrolonas, pirazoloquinolinas, etc.), mediante la designación de receptor ω_1 , ω_2 y ω . Los receptores ω corresponderían con la subunidad α y estarían asociados con el $GABA_A/BZR$ (Langer y Arbilla, 1987).

B. Objetivos

1. Objetivo principal

Analizar los efectos que tiene la modulación diferencial del complejo $GABA_A/BZR$, mediante ligandos exógenos con afinidad selectiva para la fracción $GABA_A$ o la fracción BZ, sobre la organización del sueño humano normal.

2. Objetivos específicos

Comparar las modificaciones que producen cuatro diferentes ligandos del complejo $GABA_A/BZR$ (un agonista del receptor $GABA_A$; un agonista benzodiazepínico del receptor de BZ; dos agonistas

no benzodicepinicos del receptor de BZ, con un placebo como tratamiento testigo), sobre las variables cuantitativas y cualitativas del sueño en la misma noche de la administración de las sustancias.

Comparar los efectos hipnográficos provocados por los tratamientos con relación a las noches de línea base y de lavado de cada sustancia con placebo (24 horas después).

3. Objetivo secundario

Describir de manera accesoria algunos efectos residuales a la mañana siguiente de estas manipulaciones sobre el nivel subjetivo y objetivo de la atención diurna (10 horas después de la aplicación de las sustancias).

Describir de manera comparativa los efectos de los ligandos sobre la alerta diurna con relación a la línea base y al lavado (33 horas después de su ingestión).

C. Hipótesis

1. Hipótesis principal

La modulación positiva del $GABA_A/BZR$ mediante ligandos exógenos con acción directa (agonistas análogos del GABA) o alostérica (moduladores agonistas benzodicepinicos y no benzodicepinicos), produce modificaciones diferenciales en la organización cuantitativa y cualitativa del sueño nocturno y de la atención diurna, que dependen del sitio del receptor que se active.

2. Hipótesis específicas

Hipótesis del grupo I

Se refieren a la comparación de los efectos entre las sustancias (diazepam vs zopiclon vs zolpidem vs GABOB vs placebo), sobre cada variable en estudio durante la noche de tratamiento.

Las hipótesis de los efectos del zopiclon y del zolpidem sobre la fase 2 del sueño, y del efecto del zopiclon sobre el sueño delta, se enuncian de manera analítica para proponer que estas sustancias o aumentan o disminuyen estas fases de sueño. Aunque esto no es una característica de las hipótesis científicas, puesto que una hipótesis analítica como la anterior siempre será verdadera (McGuigan, 1980), la evidencia no es concluyente respecto a la dirección de los cambios en tales variables como consecuencia del empleo de dichas sustancias. De manera que pretendemos obtener datos que indiquen el sentido de estas relaciones, más que comprobar si nuestra hipótesis es cierta.

En el caso del GABOB, se supuso que provocaría cambios en la organización del sueño semejantes a los que produce el diazepam. Por otra parte, también se desconocen sus posibles efectos residuales sobre la atención diurna, por lo que en esta tesis se propone explorar este particular con base en la hipótesis de nulidad de efectos de este compuesto para las variables de las pruebas de atención.

A. Variables relacionadas con la cantidad de sueño:

1: Todos los ligandos aumentan en igual proporción el índice de eficiencia del sueño, en comparación con el placebo como tratamiento testigo inerte.

2: Todos los ligandos disminuyen en la misma magnitud la proporción de vigilia, en comparación con el placebo.

3: Todos los ligandos disminuyen en la misma magnitud la proporción de despertares nocturnos, en comparación con el placebo.

4: Todos los ligandos acortan en igual proporción la latencia de sueño, en comparación con el placebo.

B. Variables relacionadas con la calidad del sueño

1: Todos los ligandos disminuyen, sin diferir entre sí, la fase I del sueño, en comparación con el placebo.

2: El diazepam y el GABOB aumentan la fase 2 del sueño, en comparación con el placebo.

3: El zopiclon y el zolpidem aumentan o disminuyen la fase 2 del sueño, en comparación con el placebo.

4: Los ligandos difieren entre sí con relación a sus efectos sobre la fase 2 del sueño.

5: El diazepam y el GABOB disminuyen el sueño delta, en comparación con el placebo.

6: El zopiclon aumenta o disminuye el sueño delta, en comparación con el placebo.

7: El zolpidem aumenta el sueño delta, en comparación con el placebo.

8: Los ligandos difieren entre sí con relación a sus efectos sobre el sueño delta.

9: Todos los ligandos disminuyen en la misma proporción la fase MOR, en comparación con el placebo.

10: Todos los ligandos, sin diferir entre sí, alargan la latencia del sueño MOR, en comparación con el placebo.

C. Variables relacionadas con los efectos residuales tempranos sobre la atención diurna:

Desempeño psicomotor.-

1: El diazepam aumenta de manera residual el tiempo de reacción, tanto si

la estimulación isócrona es continua como si es discontinua, en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

2: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, sin diferir entre sí, no modifican de manera residual el tiempo de reacción durante la estimulación isócrona continua y discontinua.

3: El diazepam disminuye de manera residual el nivel de expectación, en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

4: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, por igual, no alteran de manera residual el nivel de expectación.

5: El diazepam aumenta de manera residual el número de ausencias de respuesta ante la estimulación (fallas), en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

6: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, sin diferir entre sí, no afectan de manera residual el número de ausencias de respuesta ante la estimulación (fallas).

7: El diazepam aumenta de manera residual el número de respuestas anticipatorias a la estimulación (predictivas), en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

8: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, sin diferir entre sí, no afectan de manera residual el número de respuestas anticipatorias a la estimulación (predictivas).

9: El diazepam deteriora de manera residual la capacidad para estimar el tiempo, en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

10: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, por igual, no deterioran

de manera residual la estimación del tiempo.

Actividad EEG.-

11: El diazepam produce más signos residuales de menor activación EEG (menor porcentaje de bloqueos del ritmo alfa, mayor porcentaje de persistencias del ritmo alfa, menor porcentaje de persistencias del ritmo beta, mayor porcentaje de inducciones del ritmo alfa, mayor porcentaje de desactivaciones, menor porcentaje de activaciones EEG), en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, durante las tareas de tiempo de reacción.

12: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, no difieren entre sí con relación a la ausencia de efectos residuales sobre los signos de reactividad EEG durante las tareas de tiempo de reacción.

Activación autoinformada.-

13: El diazepam disminuye de manera residual el nivel de activación autopercebida, según la Escala de Somnolencia de Stanford, en comparación con el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo.

14: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo, por igual, no disminuyen de manera residual el nivel de activación autopercebida, según la Escala de Somnolencia de Stanford.

Hipótesis del grupo II.

Se refieren al análisis de cada variable entre las diferentes condiciones experimentales con cada sustancia (línea base vs tratamiento vs lavado).

A. Variables relacionadas con la cantidad de sueño:

1: El índice de eficiencia del sueño es mayor durante la noche de tratamiento

con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

2: El porcentaje de vigilia disminuye durante la noche de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

3: El número de despertares nocturnos es menor durante la noche de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

4: La latencia de sueño es más corta durante la noche de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

B. Variables relacionadas con la calidad del sueño:

1: La cantidad de fase 1 es menor durante la noche de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

2: La proporción de fase 2 aumenta durante la noche de tratamiento con diazepam y con GABOB, en comparación con las noches de línea base y de lavado respectivas.

3: La proporción de fase 2 aumenta o disminuye durante la noche de tratamiento con zopiclon y zolpidem, en comparación con las noches de línea base y de lavado respectivas.

4: La proporción de fase 2 es igual durante las noches de línea base, tratamiento y lavado cuando se administra el tratamiento placebo.

5: El sueño delta disminuye durante la noche de tratamiento con diazepam y GABOB, en comparación con las noches de línea base y lavado respectivas.

6: El sueño delta aumenta o disminuye durante la noche de tratamiento con zopiclon, en comparación con las noches de línea base y lavado.

7: El sueño delta aumenta durante la noche de tratamiento con zolpidem, en comparación con las noches de línea base y lavado.

8: La cantidad del sueño delta es igual durante las noches de línea base, tratamiento y lavado cuando se administra el tratamiento placebo.

9: La proporción del sueño MOR disminuye durante las noches de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

10: La latencia del sueño MOR es más larga durante las noches de tratamiento con cada una de las sustancias, excepto el placebo, en comparación con la noche de línea base y la de lavado.

C. Variables relacionadas con los efectos residuales tempranos sobre la atención diurna:

Desempeño psicomotor.-

1: El tratamiento con diazepam aumenta de manera residual el tiempo de reacción matutino a las 10 horas de su administración, tanto si la estimulación isócrona es continua como si es discontinua, en comparación con la línea base y el lavado (33 horas después de la ingestión).

2: El tratamiento con zopiclon, zolpidem, GABOB o placebo no aumenta de manera residual el tiempo de reacción matutino a las 10 horas de su administración, tanto si la estimulación isócrona es continua como si es discontinua, en comparación con la línea base y el

lavado (33 horas después de la ingestión).

3: El nivel de expectación disminuye de manera residual a la mañana siguiente del tratamiento con diazepam, en comparación con la línea base y el lavado.

4: El tratamiento con zopiclon, zolpidem, GABOB o placebo no modifica de manera residual el nivel de expectación diurna de la línea base y tampoco difiere de la mañana siguiente al lavado.

5: El diazepam aumenta de manera residual el número de ausencias de respuesta ante la estimulación (fallas), en comparación con la línea base y el lavado.

6: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no afectan de manera residual el número de ausencias de respuesta ante la estimulación (fallas)

7: El diazepam aumenta de manera residual el número de respuestas anticipatorias a la estimulación (predictivas), en comparación con la línea base y el lavado.

8: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no afectan de manera residual el número de respuestas predictivas, en comparación con la línea base y el lavado respectivos.

9: El diazepam deteriora de manera residual la capacidad para estimar el tiempo, en comparación con la línea base y el lavado.

10: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no deterioran de manera residual la estimación del tiempo, en comparación con la línea base y el lavado respectivos.

Actividad EEG.

11: El diazepam produce más signos residuales de menor activación EEG (menor porcentaje de bloqueos del ritmo alfa, mayor porcentaje de persistencias del ritmo alfa,

menor porcentaje de persistencias del ritmo beta, mayor porcentaje de inducciones del ritmo alfa, mayor porcentaje de desactivaciones, menor porcentaje de activaciones EEG), durante las tareas de tiempo de reacción, en comparación con la línea base y el lavado.

12: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no tienen efectos residuales sobre los signos de reactividad EEG durante las tareas de tiempo de reacción, en comparación con la línea base y el lavado respectivos.

Activación autoinformada.-

13: El diazepam disminuye de manera residual el nivel de activación autopercebida, según la Escala de Somnolencia de Stanford, en comparación con la línea base y el lavado.

14: El zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no disminuyen de manera residual el nivel de activación autopercebida, según la Escala de Somnolencia de Stanford, en comparación con la línea base y el lavado respectivos.

D. Método

1. Sujetos

De una población estudiantil universitaria, se seleccionaron mediante muestreo por juicio, 10 sujetos de sexo masculino, de lateralidad diestra, voluntarios sanos entre 20 y 30 años de edad. En este intervalo de edades, el sueño del ser humano sano se encuentra ontogénicamente estabilizado (Johns, 1975; Roffwarg, et al., 1966). Se emplearon sujetos normales debido a que esto proporciona las siguientes ventajas con respecto al uso de pacientes en este tipo de estudios:

- (a) mayor uniformidad, como grupo, previo a la aplicación de los tratamientos;
- (b) menor variabilidad entre noche y noche en los parámetros del sueño;

(c) mayor precisión en las mediciones objetivas y subjetivas de los efectos directos y de acarreo de los tratamientos;

(d) mayor disponibilidad;

(e) mayor adherencia al régimen farmacológico (Thornby, 1976).

Se entrevistó a los voluntarios previamente a su participación en el estudio, y se les informó de los objetivos generales de la investigación, con excepción de la identidad de los tratamientos que recibieron.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

(a) Alteraciones de fase del ciclo sueño-vigilia;

(b) Trastornos del sueño o de la atención;

(c) Zurdería;

(d) Alteraciones crónicas de la salud (hepáticas, renales, digestivas, cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas);

(e) Tratamiento farmacológico de cualquier índole;

(f) Adicción al tabaco;

(g) Usuarios crónicos de metilxantinas o de alcohol

(h) Renuncia o deserción del voluntario.

Se les indicó que mantuvieran constante su horario habitual de sueño. Firmaron su consentimiento informado escrito y al término del estudio se les gratificó económicamente.

2. Aparatos

Se utilizó un polígrafo Grass 78B de 8 canales para realizar la polisomnografía y la psicofisiología de la atención. Se empleó un circuito cerrado de televisión, por iluminación infrarroja, para el

monitoreo conductual del sueño y el desempeño de los sujetos. Para la prueba de atención, se empleó un fotoestimulador Grass PS22, con una lámpara por ignición de neón, una llave de telegrafista desmontable al borde de la cama, un contador universal HP 5326B, un circuito controlador construido *ad hoc* y dos computadoras personales. Cuando lo desearon, los sujetos establecieron contacto con los experimentadores a través de un intercomunicador Phillips 1014 de doble dirección.

3. Ligandos

Los tratamientos fueron los siguientes:

(1) Diazepam (DZP), dosis mínima de 10 mg. (Valium): agonista benzodiazepínico del receptor de BZ;

(2) Zopiclon (ZCL), dosis mínima de 7.5 mg. (Imovane): agonista no benzodiazepínico del receptor de BZ (ciclopirrolona);

(3) Zolpidem (ZDM), dosis mínima de 10 mg. (Cedrol): agonista no benzodiazepínico del receptor de BZ (imidazopiridina);

(4) Acido γ -amino- β -hidroxibutírico (GABOB), dosis mínima de 500 mg. Gamibetal): agonista del receptor GABA_A;

(5) Placebo inerte (PLA): testigo.

4. Diseño

Las sustancias se aplicaron bajo doble ciego. Se notificó a los voluntarios las sustancias que recibieron al final de los experimentos, la calificación y el análisis estadístico de los datos, cuando se reveló el código. Cada bloque (sujeto) recibió 2 ligandos diferentes, de acuerdo con el siguiente diseño aleatorizado de bloques incompletos balanceados (cuadro Youden extendido) (Cochran y

Cox, 1990; Kirk, 1968):

SUJETOS	TRATAMIENTOS				
	1	2	3	4	5
1	X	X			
2		X			X
3			X	X	
4	X			X	
5			X		X
6	X		X		
7		X		X	
8		X	X		
9				X	X
10	X				X

Los parámetros de este diseño fueron:

t: número de tratamientos= 5;

k: número de tratamientos por sujeto= 2;

λ : número de veces que cada par de tratamientos ocurren a la vez= 1;

r: los sujetos que reciben cada tratamiento= 4.

Este diseño permitió aplicar al azar los cinco tratamientos, empleando un procedimiento de bloqueo que no requiere el uso de bloques completos y permitió controlar de manera experimental y estadística la variación debida tanto a los bloques (sujetos) como a las columnas (secuencia de tratamiento), de modo que se controlaron los posibles efectos de acarreo. Como una medida adicional de control, se incluyó una noche de lavado con placebo después de cada noche de

tratamiento; esto permitió, además, contrastar a cada tratamiento tanto con la línea base como con la condición de lavado.

5. Procedimiento

a. Secuencia general

El periodo experimental abarcó 6 noches consecutivas por cada sujeto, como sigue:

Noche 1	Noche 2	Noche 3	Noche 4	Noche 5	Noche 6
Habitación	Línea Base	Primer tratamiento	Lavado del primer tratamiento (placebo)	Segundo tratamiento	Lavado del segundo tratamiento (placebo)
1		DZP		ZCL	
2		ZCL		PLA	
3		ZDM		GABOB	
4		GABOB		DZP	
5		PLA		ZDM	
6		DZP		ZDM	
7		ZCL		GABOB	
8		ZDM		ZCL	
9		GABOB		PLA	
10		PLA		DZP	

Se realizaron 6 registros polisomnográficos consecutivos de toda la noche (de 2230 a 0630 h.), y pruebas de atención a la mañana siguiente de cada uno de ellos (de 0715 a 0815 h.), por sujeto, dentro de una cámara sonoamortiguada y aislada eléctricamente. La primera noche del experimento sirvió para habituar a los sujetos a las condiciones experimentales, y para adiestrarlos en la pruebas de la atención. En la segunda noche se obtuvieron los valores iniciales de cada sujeto en cada una

de las variables. A partir de la tercera noche inició la secuencia de tratamientos correspondiente, de acuerdo al diseño, hasta completar los experimentos respectivos.

b. Registros polisomnográficos

Los sujetos se presentaron al laboratorio a las 2100 h. Siguiendo los estándares internacionales (Rechtschaffen y Kales, 1968), se les colocaron electrodos de superficie para el registro EEG en las derivaciones C_1/O_1 , C_2/O_2 , C_3/A_1 y O_1/O_2 (Jasper, 1958). Se registró la actividad oculomotora (EOG) de ambos ojos, mediante electrodos colocados en el borde superior externo de una cuenca ocular, y en el borde inferior externo de la otra, con referencia común en la apófisis mastoidea. Se registró la actividad eléctrica (EMG) de los músculos del mentón, y la frecuencia cardíaca (EKG) a través de una derivación torácica unipolar.

Los tratamientos, o el placebo en su caso, se administraron a las 2200 h., media hora antes de iniciar el registro nocturno. Los registros polisomnográficos iniciaron a las 2230 h. (*lights-off*) y terminaron a las 0630 h. (*lights-on*) del día siguiente (tiempo total de registro= 8 h.).

c. Prueba psicofisiológica de la atención

Esta es una variante basada en la prueba descrita en trabajos previos de nuestro grupo (Fanjul-Moles et al., 1979; Fernández-Guardiola et al., 1965, 1968, 1971, 1972, 1975, 1978, 1981, 1983, 1984; Jurado et al., 1989a,b; Jurado y Fernández-Guardiola, 1990). Al término de cada registro polisomnográfico, se encendieron las luces dentro de la cámara de sueño y se despertó a los sujetos (si no despertaron de manera espontánea); permanecieron acostados boca arriba (decúbito supino), quietos y con los párpados cerrados dentro de la cámara. Se colocó una lámpara a 30 cm. frente a su cara y una llave de telegrafista en el borde de la cama y al alcance de su mano derecha y se volvieron a apagar las luces dentro de la cámara. Se obtuvieron registros poligráficos de las

derivaciones C3/A1,A2 y O1/O2 del EEG, una del EOG, el EKG, y se colocó un acelerómetro en el antebrazo derecho (EMG). Se destinaron dos canales para registrar en el polígrafo el momento de la presentación de los estímulos en la lámpara y de las respuestas sobre la palanca, respectivamente.

El inicio de la prueba se anunció a los sujetos, previamente instruidos, mediante una rápida secuencia de estímulos fóticos (tren). La tarea de los sujetos consistió en oprimir el botón de la llave de telegrafista lo más rápido posible, ante la presentación reiterada de los estímulos fóticos aislados que percibieron durante el periodo posterior al tren de luces. La latencia de la respuesta (tiempo de reacción), se midió electrónicamente. Los sujetos no tuvieron conocimiento previo del intervalo interestímulos (IIE= 10 s.). En esta parte de la prueba se presentaron 61 estímulos y duró cerca de 10 min. (estimulación isócrona continua). Después, otro tren de luces señaló a los sujetos el término de esta parte y les indicó al mismo tiempo que ya no se presentarían los estímulos. A partir de aquí, su tarea consistió en oprimir la llave de telegrafista para reproducir el intervalo que ellos consideraron transcurrió entre los estímulos; tales reproducciones también se midieron electrónicamente (estimación del tiempo). Esta parte duró 2 min. Una tercera secuencia de luces indicó a los sujetos el término de este segmento y la reaparición de los estímulos aislados, ante los cuales debieron responder nuevamente. Durante este periodo, se mezcló la estimulación isócrona con estímulos que no respetaron el intervalo de 10 s. (estímulos estocásticos, cuyo IIE abarcó incrementos aleatorios de 0.5 s., desde 1 hasta 9.5 s.). Después de la aparición de un estímulo estocástico, se restableció el intervalo fijo de 10 s., hasta que ocurrió otro de tales estímulos inesperados, y así sucesivamente (estimulación isócrona discontinua). Los sujetos desconocían el momento de la inserción de tales estímulos, que sirvieron para evaluar el nivel de expectación

(definida más adelante, junto con las demás variables dependientes). Esta parte final de la prueba duró cerca de 27 min. y se aplicaron 133 estímulos a intervalos regulares de 10 s. más 36 estímulos estocásticos (2 para cada incremento de 0.5 s., desde 1 hasta 9.5 s.), para totalizar 169 estímulos. Un cuarto y último tren de luces (más largo que los anteriores), indicó el término de la prueba (duración total= 39 min.) y se encendieron las luces dentro de la cámara.

El programa de estimulación mencionado (escrito en Turbo Pascal 5.0), fue desarrollado en nuestro laboratorio; las pruebas de atención se controlaron por computadora, con la intención de uniformar los experimentos.

Los estímulos fueron supraumbral, con las siguientes características:

- (a) n.- 230;
- (b) modalidad.- visuales (destellos luminosos);
- (c) duración.- 10 μ s;
- (d) intensidad.- 0.0015 lumen-s/cm².

Todos los estímulos fueron relevantes para los sujetos, de modo que debieron responder a cada uno de ellos, sin importar si respetaron o no el intervalo de 10 s. Esta tarea no puede clasificarse como una tarea de vigilancia, ya que en éstas se requiere que los sujetos respondan sólo a una señal, cuya probabilidad de ocurrencia es baja, que está mezclada con otro estímulo irrelevante de alta probabilidad, ante el cual no debe emitirse la respuesta (Van Leeuwen et al., 1995). En una tarea de vigilancia, existen 4 posibles eventos conductuales: rechazos correctos (ausencia de respuestas motoras ante el estímulo irrelevante). "*hits*" (respuestas motoras correctas al estímulo relevante), falsas alarmas (respuestas motoras ante la ausencia del estímulo relevante) y fallas (ausencia de respuestas motoras ante el estímulo relevante) (Engen, 1971). Nuestra prueba no

permite evaluar los rechazos correctos, ya que no incluye un estímulo irrelevante con alta probabilidad de ocurrencia. Sólo se obtienen los tiempos de reacción ("hits"), las respuestas predictivas (falsas alarmas) y las fallas, así como la reproducción de intervalos temporales, definidas más adelante junto con las otras variables dependientes.

d. Evaluación de la activación autoinformada

Por último, se sacó a los sujetos de la cámara de sueño y se les pidió señalar en la Escala de Somnolencia de Stanford su nivel de activación, conforme a la descripción que mejor correspondió con su estado en ese momento.

6. Análisis de los datos

a. Variables polisomnográficas

Los registros polisomnográficos se valoraron visualmente por cuatro jueces de manera independiente, mediante los criterios internacionales (Rechtschaffen y Kales, 1968). La confiabilidad fue mayor al 90 % en todos los casos, y en aquellos registros donde no se alcanzó este grado de acuerdo, se analizaron los desacuerdos entre los cuatro jueces hasta lograr un consenso para calificar las fases en cuestión. Enseguida se enlistan las mediciones realizadas.

1) Variables cuantitativas

- Eficiencia porcentual de sueño (tiempo total de sueño/tiempo total de registro)
- Porcentaje de vigilia (tiempo total de vigilia/tiempo total de sueño)
- Porcentaje de episodios de vigilia (número de despertares nocturnos/número total de episodios de sueño)
- Latencia de sueño

2) Variables cualitativas

- Porcentaje de fase 1 de sueño
- Porcentaje de episodios de fase 1 de sueño
- Porcentaje de fase 2 de sueño
- Porcentaje de episodios de fase 2 de sueño
- Porcentaje de sueño delta
- Porcentaje de episodios de sueño delta
- Porcentaje de sueño MOR
- Porcentaje de episodios de sueño MOR
- Latencia de sueño MOR

El porcentaje de una fase se calificó como el tiempo relativo de cada fase respecto al tiempo total de sueño, mientras que el porcentaje de episodios de una fase se cuantificó como el número relativo de ocasiones que se observó cada fase respecto al número total de episodios de sueño.

b. Variables de la prueba de atención

Se midió el desempeño psicomotor durante la prueba (tiempo de reacción y estimación del tiempo) y el patrón EEG occipital durante la misma.

1) Desempeño psicomotor

- Tiempo de reacción simple ante la estimulación fónica isócrona continua (TRIC)
- Tiempo de reacción simple ante la estimulación fónica isócrona discontinua (TRID)
- Promedio del tiempo de reacción ante la estimulación estocástica (nivel de expectación)
- Errores de atención:

Porcentaje de faltas de respuesta a los estímulos (fallas)

Porcentaje de respuestas anticipatorias a los estímulos (predictivas)

- Reproducción de intervalos temporales aprendidos (estimación del tiempo)

2) Patrones EEG

Como primer paso, la actividad eléctrica cerebral durante la prueba de atención se analizó de manera visual, de acuerdo con las diferentes combinaciones de ritmos o patrones EEG (PEEG) dentro del intervalo interestímulos, en la derivación O_1-O_2 (Fernández-Guardiola et al., 1965, 1968, 1971; Fanjul-Moles et al., 1979). Tales PEEG abarcaron desde la máxima desincronización (PEEG I) hasta la máxima desactivación (PEEG IX):

- I.- ritmo beta permanente durante un intervalo interestímulos de 10 segundos;
- II.- ritmo beta dentro del segundo posterior al estímulo que marca el inicio de un intervalo, ritmo alfa "consumatorio" en el segmento central del intervalo y de nuevo ritmo beta "preparatorio" dentro del segundo previo al otro estímulo que delimita el intervalo;
- III.- ritmo beta en los primeros 8 segundos del intervalo y alfa en los 2 últimos;
- IV.- ritmo beta en los primeros 2 segundos del intervalo y alfa en los 8 últimos;
- V.- ritmo alfa dentro del primer segundo post-estímulo, ritmo beta en el segmento central y de nuevo ritmo alfa dentro del segundo previo al siguiente estímulo;
- VI.- ritmo alfa dentro de al menos la primera mitad del intervalo y beta dentro de la segunda mitad;
- VII.- ritmo alfa post-estímulo, ritmo beta en el segmento central y ritmo theta dentro de los 2 segundos previos al siguiente estímulo;
- VIII.- ritmo alfa permanente durante un intervalo interestímulos de 10 segundos;
- IX.- desaparición permanente del ritmo alfa durante el intervalo interestímulos de 10".

Estos patrones se ilustran en la figura 1.

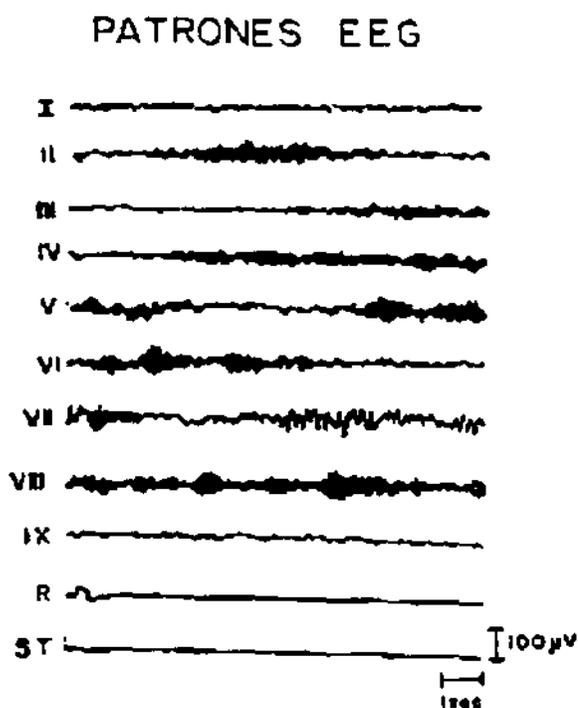


Figura 1. Clasificación de las ondas EEG de la derivación O_1-O_2 en patrones, de acuerdo con la combinación de ritmos EEG durante el intervalo interestímulos fijo (10 s.), al realizar la tarea de reacción visomotora simple. R=respuesta motora, ST= estimulación fótica.

Enseguida, la progresión de los PEEG se analizó mediante matrices de probabilidad de transición (tabla 1), en las cuales se contó la frecuencia de cambio de un patrón a otro (transiciones EEG, tEEG), delimitados por el intervalo interestímulos.

Tabla 1. Matriz de probabilidad de transición de los PEEG. En la primera fila y en la primera columna se indican los nueve patrones. Dentro de las celdas se muestra la transición EEG (tEEG), desde un PEEG a otro (ver el texto enseguida de la tabla).

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
I	P β	P β	P β	P β	I	I	I	I	D
II	P β	P β	P β	P β	I	I	I	I	D
III	B	B	B	B	P α	P α	P α	P α	D
IV	B	B	B	B	P α	P α	P α	P α	D
V	B	B	B	B	P α	P α	P α	P α	D
VI	P β	P β	P β	P β	I	I	I	I	D
VII	B	B	B	B	I	I	I	I	D
VIII	B	B	B	B	P α	P α	P α	P α	D
IX	A	A	A	A	I	I	I	I	D

Por último, en experimentos anteriores se observó que el EEG inmediatamente antes y después de la presentación del estímulo se relaciona con el tiempo de reacción (Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1991). Considerando la rápida fluctuación que muestra el EEG segundo a segundo (Groll, 1966), se analizó la actividad eléctrica en patrones de muy corta duración a partir de un segundo antes hasta un segundo después de la estimulación (intervalo peri-evento). Las tEEG se definieron en los siguientes grupos:

- *Bloqueo del ritmo alfa, o alfa reactivo a la estimulación (B)*: desaparición del ritmo alfa en respuesta a los estímulos;

- *Persistencia del ritmo alfa (P α)*: presencia del ritmo alfa durante todo el intervalo peri-evento;

- *Persistencia del ritmo beta ($P\beta$)*: desincronización durante todo el intervalo peri-evento;
- *Inducción del ritmo alfa (I)*: alfa paradójico provocado por los estímulos;
- *Desactivación EEG (D)*: cualquier transición hacia el PEEG IX;
- *Activación EEG (A)*: cualquier transición desde el PEEG IX pre-estímulo hacia el ritmo beta post-estímulo.

beta post-estímulo.

Las características poligráficas de estas transiciones peri-estímulo se muestran en la figura

2.

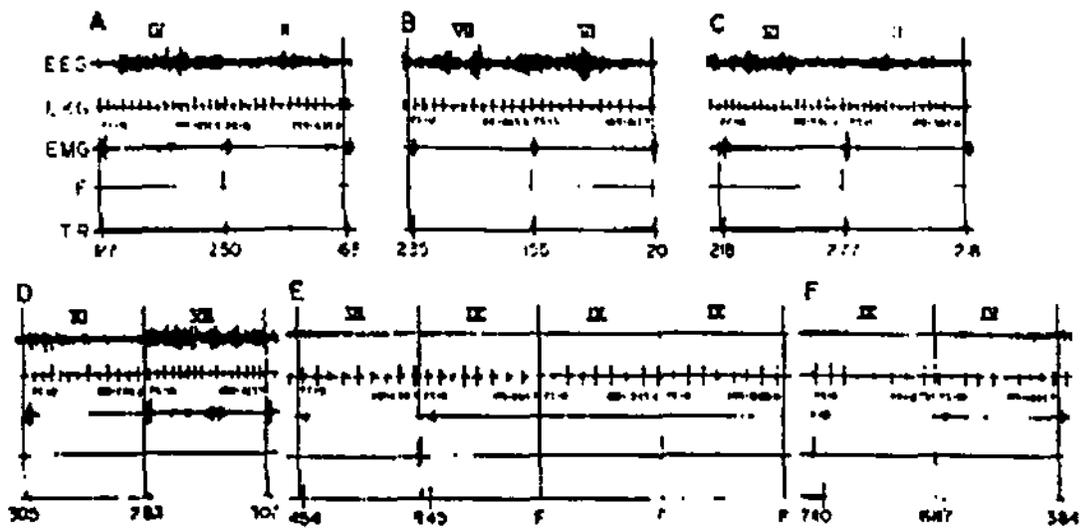


Figura 2. Clasificación de las transiciones EEG. A.- Bloqueo de alfa o alfa reactivo (B en la tabla 1); B.- Persistencia de alfa ($P\alpha$); C.- Persistencia de beta ($P\beta$); D.- Alfa paradójico o Inducción de alfa (I en la tabla); E.- Desactivación (D en la tabla); F.- Activación (A en la tabla 1). Canal 1: EEG occipital; canal 2: electrocardiograma; canal 3: electromiograma del antebrazo; E: estímulo fótico; TR: tiempo de reacción (mseg.) o F, falla; FC: frecuencia cardíaca; IRR: intervalo R-R promedio.

3) Activación autoinformada

- Puntuaciones de la Escala de Somnolencia de Stanford

7. Análisis estadístico

Debido a que el diseño para asignar los tratamientos permite formar 5 grupos semi-independientes entre sí (bloques incompletos), y a que se obtuvieron dos medidas adicionales a cada uno de ellos que permite formar bloques completos (línea base y lavado), se implementaron dos estrategias de análisis para cada una de estas variantes.

Los efectos de los tratamientos sobre cada una de las variables se evaluaron con el análisis de la varianza de bloques incompletos del subprograma 4V del paquete estadístico BMDP. Del análisis se extrajeron tres efectos: el de los tratamientos, el de los bloques (sujetos) y el de orden de aplicación de los tratamientos (ligando 1 y ligando 2) (Edwards, 1972).

Al hacer estas comparaciones, las medias obtenidas de los tratamientos se ajustaron a la variable bloque (medias ajustadas), para que las diferencias entre sujetos no se confundieran con las diferencias debidas a los tratamientos (Kirk, 1968). Cuando se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\alpha = 0.05$), se realizaron comparaciones múltiples *post hoc* entre los tratamientos, de acuerdo con el estadígrafo W de Duncan.

Por otra parte, se compararon de manera separada los efectos de cada tratamiento con relación a la línea base y el lavado respectivos, mediante el análisis de la varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman, del subprograma 3S del paquete estadístico BMDP.

Los PEEG se obtuvieron por sujeto bajo cada una de las condiciones experimentales (Línea Base, Tratamiento y Lavado) con cada sustancia (Diazepam, Zopiclon, Zolpidem, GABOB, Placebo). La cantidad de transiciones EEG (tEEG) por sujeto se obtuvo como sigue:

$$t\text{EEG} = \text{no. de est\u00edmulos} - 2$$

Esto fue as\u00ed porque en el primero y en el \u00faltimo est\u00edmulo de cada ensayo no existi\u00f3 la respectiva actividad EEG previa y posterior a ellos. Este n\u00famero fue diferente cuando la estimulaci\u00f3n is\u00f3crona fue continua que cuando fue discontinua, debido a que el n\u00famero de est\u00edmulos no fue la misma para ambos ensayos, como se describi\u00f3 anteriormente. Adem\u00e1s, se eliminaron aquellos segmentos de se\u00f1al EEG contaminados con ruido, casi siempre provocado por los artefactos de movimiento relacionados con la respuesta motora ante los est\u00edmulos. Se aplic\u00f3 la prueba de chi cuadrada de manera preliminar al an\u00e1lisis de la varianza, s\u00f3lo con el fin de garantizar que no existieron diferencias en la cantidad de tEEG evaluadas en cada condici\u00f3n, como finalmente ocurri\u00f3.

E. Resultados

A continuaci\u00f3n se describen los hallazgos de la presente tesis. Se describen los resultados para todas las variables, pero s\u00f3lo se representan de manera gr\u00e1fica los resultados estad\u00edsticamente significativos.

1. Cambios hipnogr\u00e1ficos

a. Cantidad de sue\u00f1o

Ninguno de los tratamientos tuvo efectos sobre la eficiencia de sue\u00f1o, el porcentaje de vigilia, la proporci\u00f3n de despertares nocturnos o la latencia de sue\u00f1o, cuando se compararon entre s\u00ed. S\u00f3lo se observ\u00f3 un resultado cercano al significado estad\u00edstico ($F = 3.71$, $p = 0.09$): el diazepam disminuy\u00f3 la latencia de sue\u00f1o mientras que el zopiclon la aument\u00f3.

Por otra parte, se encontraron resultados significativos en este grupo de variables s\u00f3lo al comparar cada noche de tratamiento con su respectiva l\u00ednea base y lavado. El zopiclon fue el \u00fanico ligando activo que afect\u00f3 la eficiencia de sue\u00f1o ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$), al aumentarla durante la noche

de tratamiento con relación a la línea base ($W= 2.47, p < 0.01$). El tratamiento con placebo también aumentó la eficiencia de sueño ($\chi^2= 6.5, p < 0.05$), en comparación con la noche de lavado ($W= 2.47, p < 0.01$; figura 3).

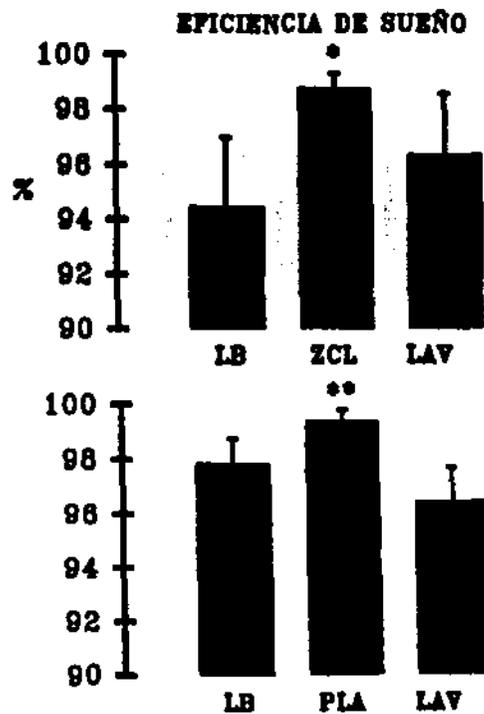


Figura 3. Aumento en la eficiencia de sueño con zopiclón (ZCL) y placebo (PLA). La escala no comienza en cero para facilitar la inspección visual. * $p < 0.01$ vs Línea Base (LB); ** $p < 0.01$ vs Lavado (LAV).

El aumento producido en la eficiencia de sueño por el tratamiento con zopiclon y placebo se acompañó de sendas reducciones en el porcentaje de vigilia ($\chi^2_r = 6.5$ y 6.1 , respectivamente, $p < 0.05$). De nuevo, la diferencia fue significativa entre la noche de tratamiento y la de línea base, para el caso del zopiclon ($W = 2.47$, $p < 0.01$), y entre la noche de tratamiento y la de lavado, para el caso del placebo ($W = 2.30$, $p < 0.05$; figura 4).

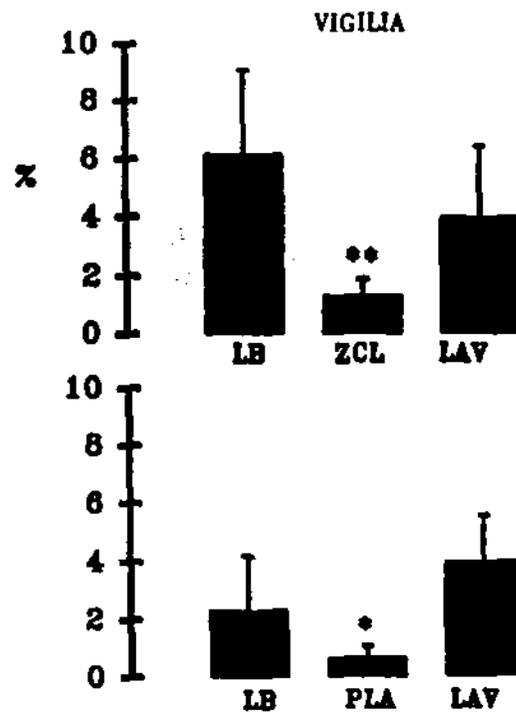


Figura 4. Disminución en el porcentaje de vigilia durante la noche de tratamiento con zopiclon (** $p < 0.01$ vs LB) y con placebo (* $p < 0.05$ vs LAV).

Además, la reducción de la cantidad de vigilia observada bajo el tratamiento con placebo abarcó también el porcentaje de episodios de vigilia ($\chi^2 = 6.0$, $p < 0.05$), hasta la noche de lavado inclusive ($W = 2.12$, $p < 0.05$), en comparación con la línea base (figura 5).

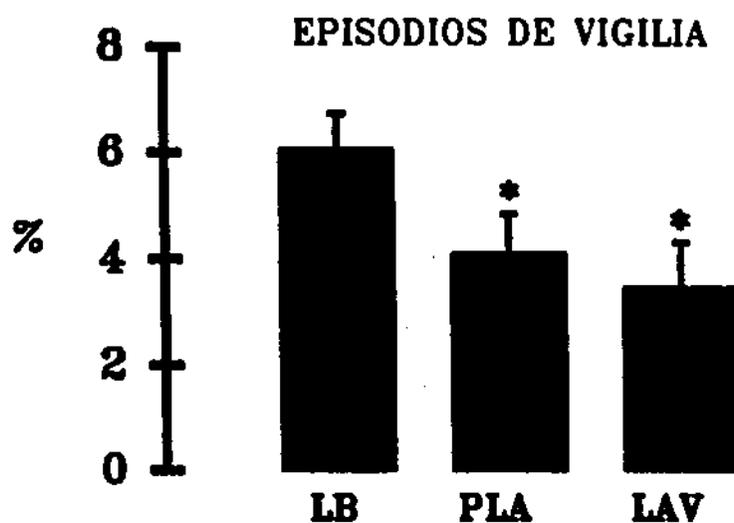


Figura 5. El porcentaje de los episodios de vigilia disminuyó de manera progresiva en el grupo que recibió placebo (PLA). Durante la noche de lavado (LAV) también se administró un placebo. * $p < 0.05$ vs Línea Base (LB)

De manera semejante, mientras que los ligandos no produjeron ningún efecto sobre la latencia de sueño, se encontró un incremento en esta variable durante la noche de lavado del placebo, respecto a la línea base y al tratamiento ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$; $W = 2.47$, $p < 0.01$; figura 6).

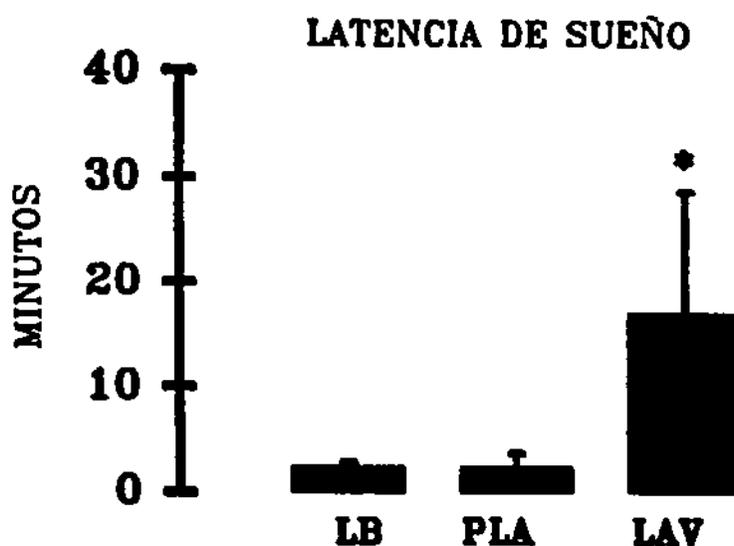


Figura 6. Incremento en la latencia de sueño durante la noche de lavado (LAV) del placebo (PLA). * $p < 0.05$ vs Línea Base (LB) y Tratamiento (PLA)

b. Calidad del sueño

El diazepam y el zopiclon fueron los únicos ligandos que disminuyeron la fase 1 de sueño ($F= 6.73$, $p= 0.03$), sin diferir entre sí. La disminución producida por el diazepam sólo difirió estadísticamente del tratamiento con GABOB ($W= 1.56$, $p < 0.05$), mientras que la disminución producida por el zopiclon fue diferente estadísticamente del tratamiento con zolpidem ($W= 1.49$, $p < 0.05$), GABOB ($W= 1.55$, $p < 0.05$) y placebo ($W= 1.56$, $p < 0.05$; figura 7).

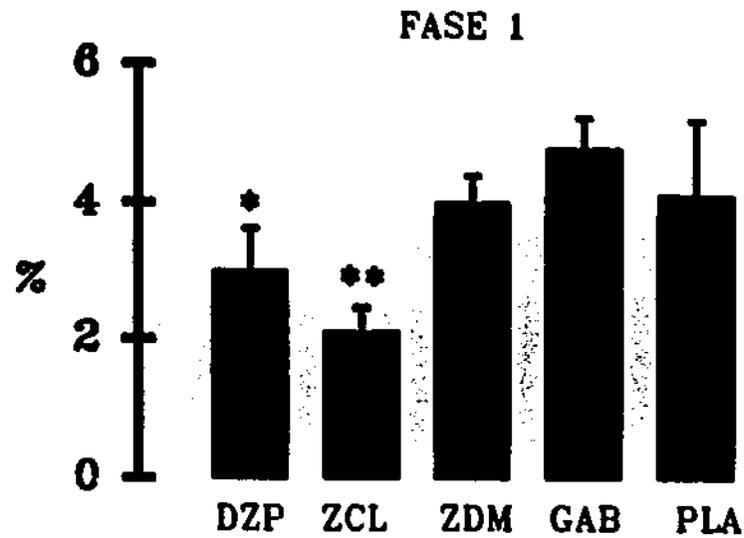


Figura 7. El tratamiento con diazepam (DZP) y con zopiclon (ZCL), disminuyó el porcentaje de la fase 1. * p < 0.05 vs GABOB (GAB); ** p < 0.01 vs zolpidem (ZDM), GAB y placebo (PLA)

La disminución de la fase 1 provocada por el tratamiento con zopiclon se mantiene respecto a la comparación con la línea base y el lavado respectivos ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$), con significado estadístico en relación al lavado ($W = 2.47$, $p < 0.01$). En este grupo de comparaciones, se observó que el tratamiento con zolpidem también disminuyó el porcentaje de la fase 1 con relación a la línea base y el lavado ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$), de manera significativa con respecto al lavado ($W = 2.47$, $p < 0.01$; figura 8).

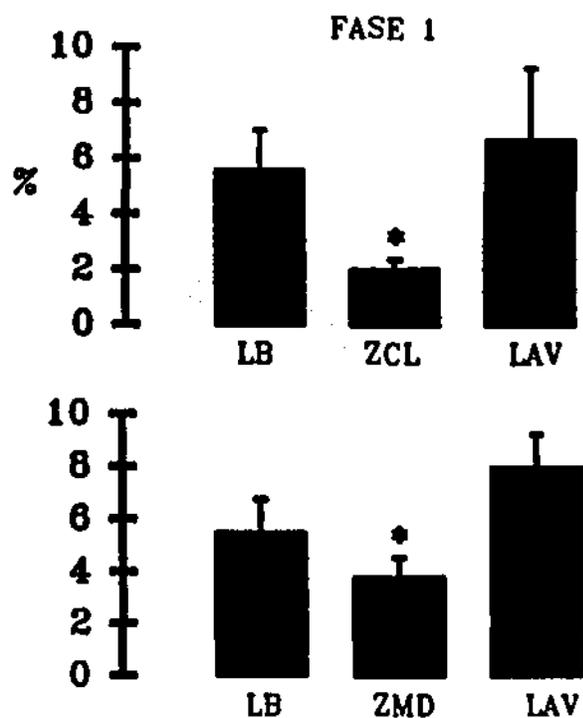


Figura 8. Disminución de la fase 1 durante el tratamiento con zopiclón (ZCL) y zolpidem (ZMD). * $p < 0.01$ vs LAV

No se observaron efectos significativos sobre la cantidad relativa de fase 2 del sueño al comparar los tratamientos entre sí ni al comparar las noches de línea base, tratamiento y lavado de cada sustancia. Sólo se encontraron diferencias significativas en la proporción de episodios de esta

fase durante la noche de tratamiento con las sustancias ($F= 8.58$, $p= 0.01$) y al comparar las noches de línea base, tratamiento y lavado de cada sustancia ($\chi^2_1= 6.5$, $p < 0.05$).

Los 3 ligandos del receptor de BZ aumentaron el porcentaje de episodios de fase 2, mientras que el GABOB lo disminuyó ligeramente con respecto al placebo. Sin embargo, sólo resultó de importancia estadística el aumento del porcentaje de episodios de la fase 2 provocado por el zopiclon cuando se comparó con el GABOB ($W= 3.48$, $p= 0.05$) y con el placebo ($W= 3.41$, $p= 0.05$; figura 9).

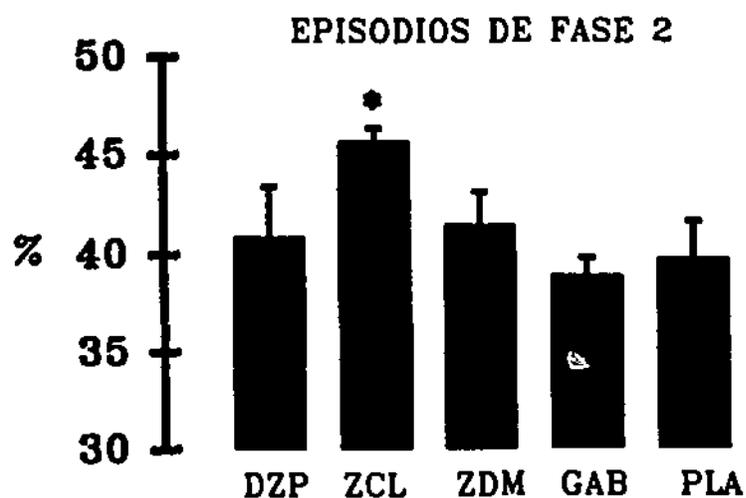


Figura 9. El porcentaje de episodios de fase 2 tiende a aumentar con DZP, ZCL y ZDM (agonistas del receptor de BZ) y a disminuir con GABOB (agonista del receptor GABAA). Sólo fue significativo el aumento producido con ZCL. * $p < 0.05$ vs GAB y PLA

Al comparar a cada tratamiento con la línea base y el lavado, el aumento provocado por el zopiclon sobre el porcentaje de episodios de fase 2 resultó estadísticamente significativo con relación a la línea base y el lavado ($\chi^2= 6.5$, $p < 0.05$; $W= 2.47$, $p= 0.01$). Esta variable disminuyó durante la noche de lavado del zolpidem con relación a la línea base respectiva ($W= 2.47$, $p= 0.01$; figura 10).

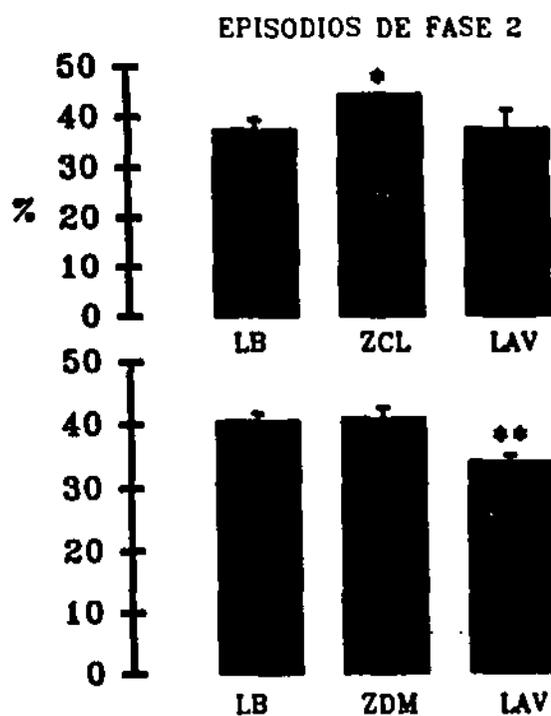


Figura 10. El zopiclon aumentó el porcentaje de episodios de fase 2 respecto a su línea base (LB) y lavado (LAV) (* $p=0.01$). Esta variable disminuyó durante el lavado del zolpidem (ZDM) respecto a la LB respectiva (** $p=0.01$).

Respecto al sueño delta, el tratamiento con zopiclon fue el único que produjo un aumento significativo en el porcentaje de episodios de esta fase ($\chi^2 = 6.0$, $p < 0.05$), en comparación con la línea base y el lavado ($W = 2.12$, $p < 0.01$; figura 11).

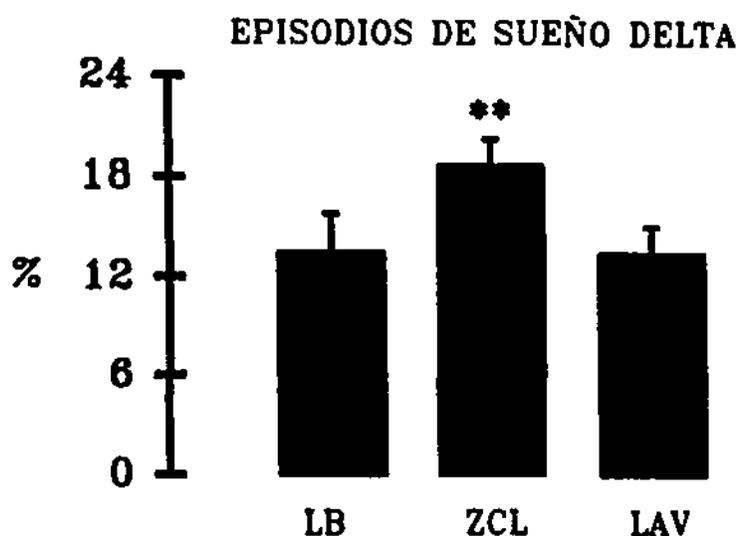


Figura 11. El tratamiento con zopiclon (ZCL) aumentó el porcentaje de episodios de sueño delta, respecto a la línea base (LB) y al lavado (LAV). ** $p < 0.01$

El porcentaje de sueño MOR disminuyó con todos los ligandos, excepto el diazepam, al compararlos con el placebo. Sin embargo, sólo resultaron estadísticamente significativas ($F = 4.71$, $p < 0.05$) las diferencias entre el tratamiento con zopiclon y diazepam ($W = 5.58$, $p < 0.05$) y entre el zopiclon y el placebo ($W = 5.49$, $p < 0.05$). Las diferencias entre el zolpidem y el GABOB con respecto al diazepam y al placebo no alcanzaron significado estadístico (figura 12).

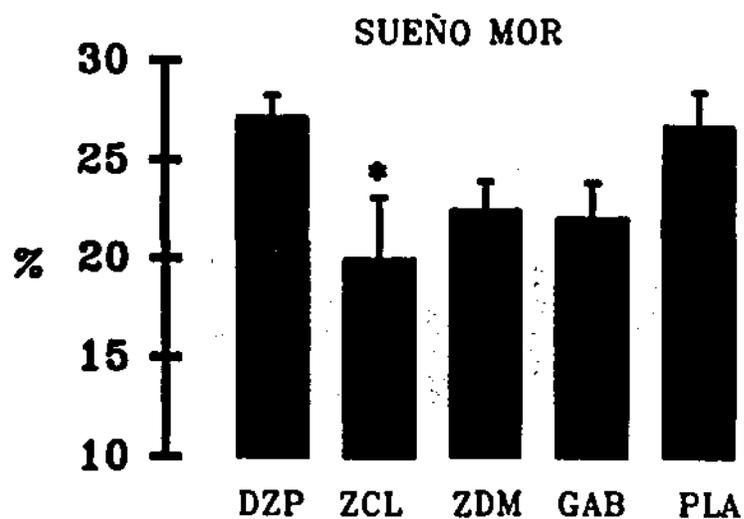


Figura 12. El tratamiento con zopiclon (ZCL) disminuyó el porcentaje de sueño MOR respecto al diazepam (DZP) y al placebo (PLA). La disminución con zolpidem (ZDM) y GABOB (GAB) no alcanzó significado estadístico. * $p < 0.05$

Sólo se observó un aumento significativo en la latencia del sueño MOR ($\chi^2 = 6.5$, $p < 0.05$) al comparar la noche de línea base con la de lavado del zolpidem ($W = 2.47$, $p < 0.01$; figura 13).

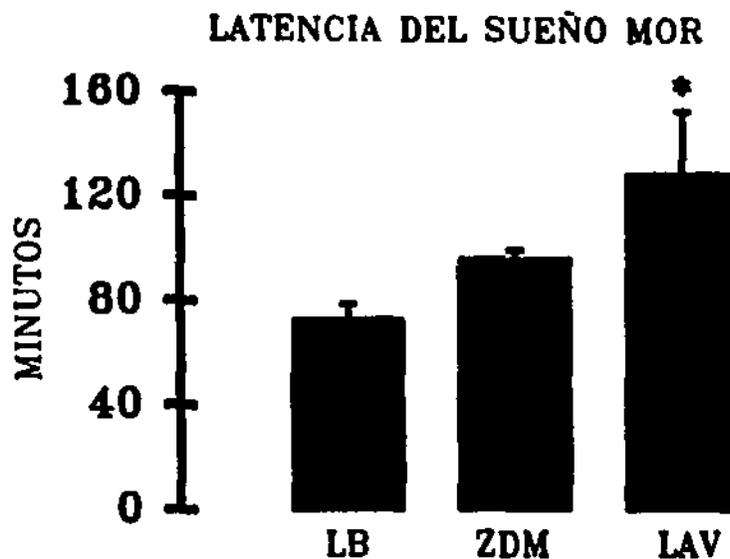


Figura 13. La latencia del sueño MOR se prolongó la noche de tratamiento con zolpidem (ZDM). Sólo fue significativamente más larga hasta la noche de lavado (LAV), respecto a la línea base (LB). * $p < 0.01$

2. Efectos residuales tempranos sobre la atención diurna

a. Desempeño psicomotor

Ninguno de los tratamientos afectó el tiempo de reacción, el nivel medio de expectación, el número de fallas o la estimación del tiempo, ni comparados entre sí ni cuando se contrastaron de manera individual con la línea base y el lavado.

La única variable en que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos fue el porcentaje de respuestas predictivas ($F = 18.88$, $p = 0.003$). El zopiclon y el GABOB, sin diferir entre sí, produjeron una proporción significativamente menor de este tipo de

respuestas, en comparación con los otros tratamientos (figura 14).

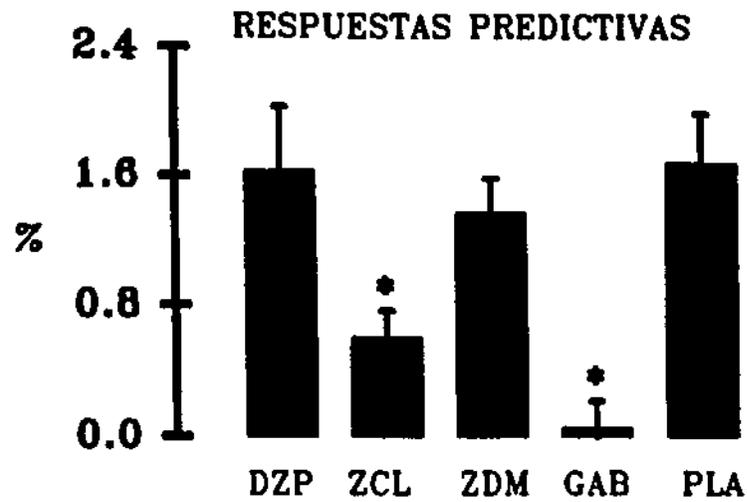


Figura 14. El zopiclon (ZCL) y el GABOB (GAB) disminuyeron de manera residual el porcentaje de respuestas predictivas (anticipaciones al estímulo), durante la prueba de atención diurna, respecto a los demás tratamientos. * $p < 0.01$

Cuando se comparó cada tratamiento con la línea base y el lavado, se encontraron diferencias significativas en el tiempo de reacción a la estimulación isócrona continua sólo con el GABOB ($\chi^2=6.5$, $p < 0.05$). Esta variable disminuyó durante la prueba de atención diurna a la mañana siguiente del tratamiento, con respecto a la línea base ($W= 2.47$, $p < 0.01$; figura 15).

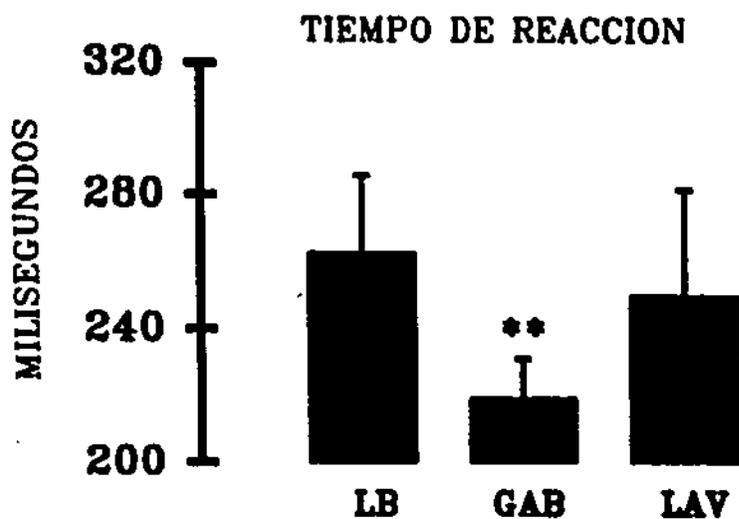


Figura 15. Mejoría del tiempo de reacción a la estimulación isócrona continua durante el tratamiento con GABOB. ** $p < 0.01$ vs LB

Por último, el valor promedio de la estimación del tiempo incrementó durante la mañana siguiente al tratamiento con placebo, en comparación con la línea base ($W = 2.47$, $p < 0.01$; figura 16).

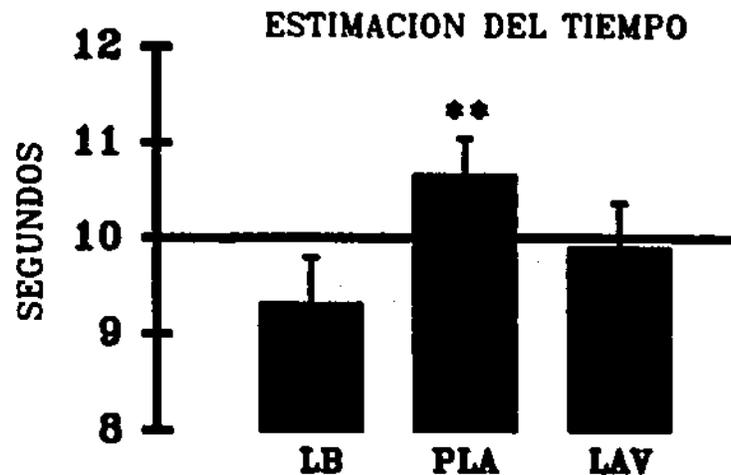


Figura 16. Aumento en la duración de los intervalos reproducidos bajo el efecto del placebo. La línea horizontal indica el intervalo de 10 seg. a reproducir. ** $p < 0.01$ vs LB

b. Patrones EEG

El diazepam no redujo la activación EEG, ni cuando se comparó con los otros tratamientos ni cuando se comparó con la línea base y el lavado. Por su parte, el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no modificaron de manera residual los signos de reactividad EEG cuando se compararon entre sí.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en los efectos del zolpidem sobre las tEEG durante las pruebas matutinas, al considerarlo como su propio control ($\chi^2 = 6.0$, $p < 0.05$). El porcentaje de bloqueos del ritmo alfa disminuyó a la mañana siguiente del tratamiento con zolpidem,

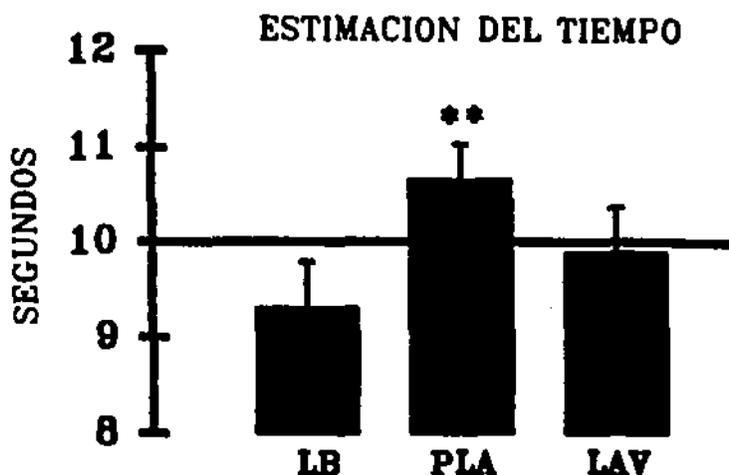


Figura 16. Aumento en la duración de los intervalos reproducidos bajo el efecto del placebo. La línea horizontal indica el intervalo de 10 seg. a reproducir. ** $p < 0.01$ vs LB

b. Patrones EEG

El diazepam no redujo la activación EEG, ni cuando se comparó con los otros tratamientos ni cuando se comparó con la línea base y el lavado. Por su parte, el zopiclon, el zolpidem, el GABOB y el placebo no modificaron de manera residual los signos de reactividad EEG cuando se compararon entre sí.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en los efectos del zolpidem sobre las tEEG durante las pruebas matutinas, al considerarlo como su propio control ($\chi^2 = 6.0$, $p < 0.05$). El porcentaje de bloqueos del ritmo alfa disminuyó a la mañana siguiente del tratamiento con zolpidem,

con respecto a las mañanas de línea base y de lavado ($W= 2.12, p < 0.05$). Se observaron similares reducciones significativas en el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa cuando se analizaron al GABOB ($\chi^2_r= 6.1, p < 0.05$) y al placebo ($\chi^2_r=6.5, p < 0.05$). Alcanzaron significado estadístico las diferencias entre el tratamiento y el lavado del GABOB respecto a la línea base ($W= 2.30, p < 0.05$), y entre el lavado del placebo y la línea base respectiva ($W= 2.65, p < 0.01$). En el caso del placebo, se observó una tendencia decreciente del bloqueo del ritmo alfa conforme se repitieron las pruebas diurnas, semejantes a un efecto de habituación (figura 17).

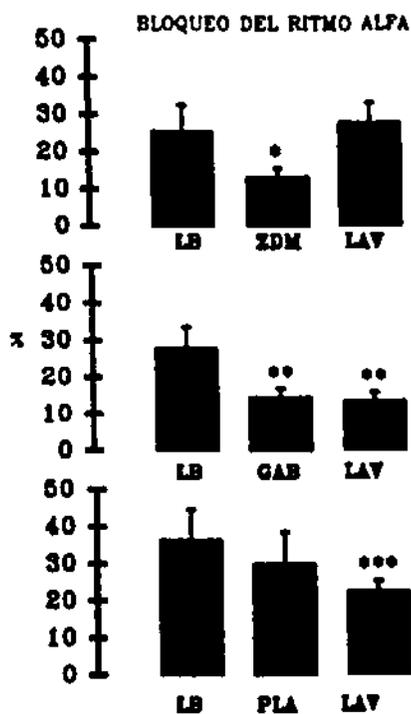


Figura 17. Efectos del tratamiento con zolpidem (ZDM), GABOB (GAB) y placebo (PLA) sobre el porcentaje de bloqueos de alfa durante la prueba de atención. * $p < 0.05$ vs LB Y LAV ** $p < 0.05$ vs LB *** $p < 0.01$ vs LB

Por último, también se observó un aumento significativo en el porcentaje de inducciones del ritmo alfa al comparar las tEEG diurnas de la línea base, el tratamiento y el lavado del GABOB ($\chi^2=6.1, p < 0.05$). Se observó un incremento en el porcentaje de inducciones del ritmo alfa a la mañana siguiente del tratamiento con GABOB y el lavado, inclusive, en comparación con la línea base ($W=2.30, p < 0.05$; figura 18).

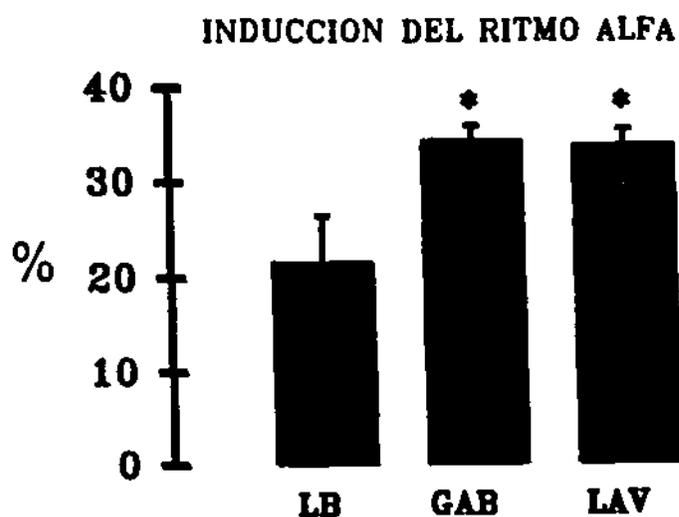


Figura 18. Aumento en el porcentaje de inducciones de ritmo alfa durante la prueba de atención, en el grupo que recibió GABOB (GAB). * $p < 0.05$ vs LB

c. Activación autoinformada

En ningún caso se encontró un aumento residual en la Escala de Somnolencia de Stanford posterior al tratamiento con cualquiera de las sustancias.

F. Discusión

1. Cambios hipnográficos

a. Cantidad de sueño

Los datos no apoyan las hipótesis planteadas respecto a los efectos de las sustancias sobre la eficiencia de sueño, el porcentaje de vigilia, la proporción de despertares nocturnos o la latencia de sueño, al comparar los tratamientos entre sí (hipótesis I.A.1-4), de modo que los ligandos no afectaron los índices cuantitativos del sueño, en comparación con el placebo. Nuestros resultados difieren en este sentido de trabajos semejantes donde se demuestra un aumento en la cantidad de sueño posterior al empleo de estas sustancias, cuando se empleó también un placebo como testigo (Allain et al., 1995; Billiard et al., 1987; Chambers et al., 1978; Fawcett y Kravitz, 1982; Ferrillo et al., 1984; Gaillard, 1984; Herrmann et al., 1988, 1991; Johns, 1975; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kales et al., 1988; Kanno et al., 1993; Lavoisy et al., 1992; Lund et al., 1988; Monti et al., 1994; Moon et al., 1990; Merlotti et al., 1989; Mizuki et al., 1988; Nicholson et al., 1976; Nicholson y Pascoe, 1986; Nicholson y Stone, 1983, 1987; Oswald y Adam, 1988; Posadas y Rojas, 1984; Roth et al., 1995; Seidel et al., 1985; Scharf et al., 1994; Stutzmann et al., 1992; Subhan et al., 1986; Tafi et al., 1992; Trachsel et al., 1990; Walsh et al., 1990; Wheatley et al., 1989).

Por otro lado, los datos de nuestro trabajo coinciden con aquellos en donde se concluye que las BZ, las ciclopirrolonas y las imidazopiridinas tienen efectos similares sobre el inicio y el mantenimiento del sueño (Balkin et al., 1992; Cluydts et al., 1995; Declerck et al., 1992; Monti et al., 1994; Rosenberg y Ahlstrom, 1994). En cuanto al GABOB, puede poseer un potencial hipnótico, ya que sus efectos sobre estas variables no difieren de los producidos por los otros tratamientos, aunque hace falta trabajo experimental que resuelva de manera específica esta cuestión.

En cuanto a las hipótesis sobre los parámetros cuantitativos del sueño al considerar a cada grupo como su propio control, los datos tampoco apoyan la suposición de que todas las sustancias, excepto el placebo, mejoran la eficiencia del sueño al comparar las noches de tratamiento con las de línea base y lavado (hipótesis II.A.1), ya que sólo el zopiclon y el placebo aumentan este índice. En correspondencia, tampoco se sostiene que el porcentaje de vigilia disminuye durante la noche de tratamiento con las drogas -excepto el placebo- al compararlas con la línea base y el lavado (hipótesis II.A.2), ya que de nuevo sólo disminuye con el zopiclon y con el placebo.

Otra hipótesis del grupo II que no se confirma en ningún sentido, es la relacionada con los despertares nocturnos (hipótesis II.A.3), en vista de que, por un lado, ningún ligando disminuye esta variable con relación a la línea base y al lavado y, por el otro, se observa una significativa tendencia decreciente en los episodios de vigilia sólo con el tratamiento placebo.

Los resultados también fueron incompatibles con la hipótesis acerca de los efectos sobre la latencia de sueño (hipótesis II.A.4), al no resultar afectada por ningún ligando y observarse un aumento en esta variable sólo durante el lavado del placebo.

En resumen, el zopiclon fue el único ligando activo que tuvo efectos sobre la cantidad de sueño, de acuerdo con el aumento observado en el índice de eficiencia del sueño y con la disminución del porcentaje de vigilia, al compararlo con la línea base y el lavado respectivos. Por otra parte, el tratamiento placebo aumentó la eficiencia de sueño y produjo una menor proporción de vigilia y de despertares nocturnos, aunque durante la noche de su lavado se observó un aparente "insomnio de rebote".

Para explicar nuestros resultados, debe considerarse que quizá la administración única de las dosis más bajas de las sustancias que afectan el GABA_A/BZR como se hizo en el presente trabajo,

es insuficiente para mejorar las variables cuantitativas del sueño en una muestra de voluntarios sanos, cuyo perfil hipnográfico es óptimo. Por ejemplo, se sabe que estas variables mejoran cuando se aplican diversos hipnóticos a sujetos insomnes, pero no cuando se administran a sujetos sanos (Billiard et al., 1987; Blois et al., 1993; Brunner et al., 1991; Kurtz et al., 1988; Lund et al., 1988; Mendelson, 1995a,b). Por lo tanto, puede ser que la nula participación del GABA_A/BZR para modificar los mecanismos de inicio y mantenimiento del sueño encontrada en este trabajo sea más aparente que real, producto de los denominados "efectos de techo".

La valoración de los efectos diferenciales de los ligandos del GABA_A/BZR sobre la cantidad de sueño de pacientes insomnes ayudaría a resolver esta cuestión. De otra forma, si se ensayara con sujetos sanos, deberían administrarse las sustancias conforme a algún modelo de insomnio transitorio, cuando la demanda de sueño se reduce al mínimo y se provocan de manera artificial dificultades para dormir (por ejemplo, después de un periodo prolongado de sueño normal, al término del cual puede suponerse satisfecha la necesidad de dormir). También podría probarse el efecto de los fármacos sobre la cantidad de sueño de los individuos sanos cuando duermen sin restricciones (*ad libitum*), ya que un protocolo fijo de tiempo de registro como el que se empleó en esta tesis no permite saber si las drogas prolongan la duración total del sueño más allá de 8 horas. Otra alternativa sería aumentar la dosis, en vista de que, al menos en el caso de las BZ, el nivel de la dosis es un factor más importante que la vida media para producir cambios en la electrofisiología del sueño (Johnson y Spinweber, 1985), o evaluar los efectos de su administración repetida.

En el presente trabajo también estimamos de manera intra-grupal los efectos de cada ligando, al comparar los valores de línea base con los de la noche de tratamiento y con los de la noche de lavado, sobre lo cual se discute enseguida.

Aunque fenomenológicamente semejantes, los efectos aparentemente comunes del zopiclon y del placebo sobre la eficiencia de sueño y la cantidad de vigilia podrían explicarse por mecanismos diferentes. En el caso del tratamiento con zopiclon, pueden indicar que la fracción receptora de BZ del GABA_A/BZR (modulada por la ciclopirrolona) participa de manera específica en los mecanismos de mantenimiento del sueño, ya que el aumento que produce en la eficiencia de sueño difiere con respecto a la línea base y no del lavado (como si ocurrió con el placebo). La mejoría en este índice se restringe a la noche de tratamiento con zopiclon, sin comprometer la cantidad de sueño después de su retirada; es decir, no produce un "efecto de rebote" de la vigilia durante la noche de lavado con placebo.

En cambio, la mejoría del sueño observada con el tratamiento placebo cuando se compara con el lavado, se relaciona con el "insomnio de rebote" durante esta última condición (mayor dificultad para iniciar el sueño y menos episodios de vigilia pero de mayor duración respecto a las otras condiciones). Este efecto parece artificial, ya que la cápsula ingerida durante los lavados del placebo contienen también un placebo. También puede descartarse un "efecto de acarreo" de los compuestos administrados previamente al placebo (zopiclon y GABOB), en vista de la vida media corta de eliminación (entre 3 y 6 hrs.) y la ausencia de metabolitos activos de estas sustancias. Además, existió una noche de lavado entre cada sustancia, y el orden de los tratamientos fue aleatorio y balanceado. De este modo, el placebo se administró en dos ocasiones como primer tratamiento y, en otras dos, como segundo tratamiento, al igual que los ligandos.

Se sabe que si el sujeto cree que está sometido a una intervención eficaz y es conciente de ello, el placebo producirá diversos efectos (Dobrilla, 1987), los cuales dependen de las experiencias personales (Gibbons y Hormuth, 1981; Ross y Olson, 1981), las características de personalidad, los

procesos de influencia social, de condicionamiento, expectativas, etc. (Choliz y Capafons, 1991).

También se reconoce que los efectos de los placebos son similares a aquellos que produce la droga de comparación, tanto en las manifestaciones objetivas como en las subjetivas (Guerra et al., 1986; Pérez y Martínez, 1987). Por ejemplo, se ha descrito que la tasa de respuesta al placebo se ubica entre 30-40% en la depresión, y hasta 50% entre los pacientes con depresión menos severa, indistinguible de la tasa de respuesta a los antidepresivos (Brown, 1994). En el caso de los trastornos de ansiedad o el insomnio, alcanza una eficacia en torno al 35% (Beecher, 1955). Se sabe también que el placebo produce más fácilmente sedación que estimulación (Guerra et al., 1986), y que entre los efectos más comunes provocados por la ingesta de placebos se encuentran la dificultad de concentración, la fatiga y la somnolencia (Herzhaft, 1963). Hay evidencia de que una inyección de solución salina es capaz de provocar en la rata un trazo EEG similar al que aparece cuando se inyecta en el mismo animal una dosis de barbitúrico suficiente para anestésicarla (Luque et al., 1984). La obviedad al respecto en esta tesis, consiste en que los sujetos saben que ingresan a un laboratorio de sueño e ingieren las cápsulas antes de ir a la cama, lo que podría hacerles esperar un efecto hipnótico inespecífico que sólo afecta la cantidad de sueño y no su organización cualitativa. En este sentido, nuestros resultados se oponen a los cambios encontrados en el sueño MOR como consecuencia de la ingesta de un placebo (Zung, 1973).

La disminución en la eficiencia de sueño observada durante el lavado del placebo también se ha encontrado en pacientes a quienes se suspendió la ingestión de un placebo, al compararlo con flurazepam (Johnson y Spinweber, 1985). Nuestro trabajo señala que un placebo no sólo tiene efectos en una variedad de poblaciones clínicas, sino que también afecta a individuos sanos, como ha sido reportado por otros autores (Lachaux y Lemoine, 1989).

Nosotros interpretamos que el efecto placebo que observamos es de duración limitada, y que durante la noche de "lavado" del mismo ha perdido su eficacia. Además, sólo afecta la cantidad y no la calidad del sueño, como más adelante se confirmará.

De cualquier manera, la realidad física de este efecto puede admitir explicaciones alternativas. Quizá la cuestión de mayor interés es la de que un placebo farmacológicamente inerte (pero no inocuo desde un punto de vista psicológico), semeja en sus efectos sobre la cantidad de sueño a un ligando activo no benzodiazepínico como el zopiclon. Esto invita a especular sobre la actividad potencial de una sustancia estéril sobre el $GABA_A/BZR$ cuando se crea la expectativa de que se está empleando una sustancia hipnótica.

b. Calidad del sueño

En cuanto a los índices cualitativos del sueño al comparar a los tratamientos entre sí, se apoya de manera parcial la hipótesis relacionada con la disminución de la fase 1 de sueño (hipótesis I.B.1). El diazepam y el zopiclon disminuyen esta fase, aunque el efecto del zopiclon es más pronunciado.

Los datos de las comparaciones entre las noches consecutivas para cada sustancia, confirman también de manera parcial la hipótesis II.B.1, ya que el zopiclon y el zolpidem disminuyen la fase 1 con respecto al lavado.

Los datos no sustentan la hipótesis de que el GABOB y el diazepam aumentan la fase 2 de sueño, ni cuando se considera su comparación con el placebo (hipótesis I.B.2), ni cuando se comparan con la línea base y el lavado (hipótesis II.B.2). Asimismo, permiten definir la hipótesis con relación a los ligandos no benzodiazepínicos (hipótesis I.B.3), ya que mientras en el grupo tratado con zopiclon aumenta de manera clara el porcentaje de episodios de fase 2, incluso al considerarlo como su propio control (hipótesis II.B.3), en el caso del zolpidem no se observa un

efecto estadísticamente significativo durante la noche de tratamiento. En este sentido, resultan ciertas las hipótesis de que los ligandos difieren entre sí con relación a sus efectos sobre la fase 2 del sueño (hipótesis I.B.4) y la que anticipa una ausencia de efectos del placebo sobre esta variable (hipótesis II.B.4).

No se confirma ninguna de las suposiciones respecto al sueño delta (hipótesis I.B.5-8. y II.B.5, II.B.7), excepto en las que se propone un efecto del zopiclon -que aumenta los episodios durante la noche de tratamiento- (hipótesis II.B.6), y una ausencia de efectos del placebo (hipótesis II.B.8), al compararlos con la línea base y el lavado respectivos.

Sólo el zopiclon disminuye la proporción de sueño MOR, por lo que no se corrobora la hipótesis I.B.9. Tampoco se sostiene la hipótesis que sugiere una disminución del sueño MOR durante las noches de tratamiento (excepto en el caso de la ausencia de efectos del placebo), en comparación con las noches de línea base y de lavado (hipótesis II.B.9).

Por último, no se confirma la hipótesis acerca del aumento esperado en la latencia del sueño MOR durante la noche de tratamiento con todos los ligandos, respecto al placebo (hipótesis I.B.10) o respecto a las noches de línea base y lavado (hipótesis II.B.10).

Abreviando, el zopiclon produjo los mayores cambios sobre los parámetros cualitativos del sueño. De hecho, fue el único ligando que afectó la cantidad o el número de episodios de todas las fases del sueño. En otro sentido, los efectos comunes de los 3 ligandos del receptor de BZ, se restringieron a una disminución de la fase 1 del sueño; por el contrario, el ligando del receptor de GABA la aumentó, aunque de manera no significativa. Otro efecto común entre los ligandos del receptor de BZ y opuesto al del GABOB fue el observado sobre el porcentaje de episodios de fase 2, ya que mientras aquéllos tienden a aumentarlo (diazepam

y zolpidem) o lo aumentaron de manera evidente (zopiclon), el GABOB tendió a disminuirlo. El zopiclon fue el único ligando que aumentó el porcentaje de episodios de sueño delta. Una tendencia común en los efectos de los ligandos no benzodiazepínicos y el GABOB, fue la disminución en el sueño MOR. Finalmente, el zolpidem aumentó de manera no significativa la latencia del sueño MOR durante la noche de tratamiento, aunque esta tendencia alcanzó significado estadístico hasta la noche de lavado de esta sustancia.

La disminución de la fase I provocada por el diazepam, el zopiclon y el zolpidem concuerda con lo informado en la literatura (Bonnet et al., 1981; Borbely et al., 1985; Fawcett y Kravitz, 1982; Kales et al., 1988; Kanno et al., 1993; Kryger et al., 1991; Kummer y Zander, 1991; Lund et al., 1988; Mizuki et al., 1988; Mougín et al., 1992; Nicholson y Pascoe, 1986; Nicholson y Stone, 1987; Pecknold et al., 1990). Hasta donde sabemos, la tendencia del GABOB para aumentar la fase I no había sido descrita antes del presente trabajo. Debe estudiarse, sin embargo, si el aumento en esta fase alcanza significado estadístico al aumentar el número o el nivel de las dosis de este ligando o al emplearlo en pacientes seleccionados.

De mayor importancia que el significado estadístico, sería entender el significado funcional de esta fase. Es, en principio, el episodio de sueño cuyos mecanismos neurofisiológicos han recibido menor atención, lo que contrasta con las amplias descripciones sobre los fenómenos mentales que ocurren durante el mismo, como las denominadas alucinaciones hipnagógicas (Maury, 1848). Además, su baja proporción respecto al tiempo total de sueño, le ha segregado como un estado transitorio entre la vigilia y las otras fases, o secundario a los movimientos corporales durante el sueño. Tal sesgo en su clasificación es claro desde los criterios internacionales para la evaluación de los polisomnogramas de humanos adultos (Rechtschaffen y Kales, 1968). Esto hace difícil

asignar un papel preciso al GABA_A/BZR en los mecanismos del sueño en función de los efectos farmacológicos sobre esta fase.

Bajo condiciones fisiológicas, la fase 1 de sueño se interpreta como un índice poligráfico de la somnolencia, de manera que cualquier compuesto que aumenta tal transición se considera que "desactiva" al SNC. Si existe una relación similar bajo condiciones farmacológicas, nuestros hallazgos denotan que la modulación alostérica del GABA_A/BZR a través de la fracción receptora de BZ disminuye la somnolencia dentro de los periodos de sueño nocturno, mientras que su modulación directa la aumenta. Este efecto puede estar mediado por la reducción de la actividad de fondo del núcleo ventroposterolateral talámico por parte de las aferentes del núcleo reticular talámico, que mantiene la conducta oscilatoria de estas neuronas durante la somnolencia y las fase iniciales del sueño en el gato (Liu et al., 1995).

Lo anterior aclara que los ligandos del receptor de BZ no "activan" a los sujetos al afirmar que disminuyen la somnolencia nocturna, ya que la fase 1 debe interpretarse en función del estado conductual del organismo. Si un sujeto despierto muestra los signos EEG de la fase 1, se considera que está comenzando a dormirse o que está somnoliento; pero si ocurren en un sujeto previamente dormido en cualquier otra fase, ello indicaría que el sueño se superficializa. Podría suponerse, entonces, que los ligandos del receptor de BZ propician periodos de sueño más consolidados, con menor posibilidad de transitar hacia la somnolencia. Quizá la medición de los umbrales para despertar en diferentes momentos de la noche ayudaría a determinar de manera objetiva la anterior sugerencia. Para ello, podría hipotetizarse que el sueño inducido por la modulación alostérica del GABA_A/BZR se acompaña de un umbral para despertar más alto que cuando el sueño se induce por la modulación directa del mismo receptor.

En cualquier caso, aunque su significado conductual y neurofisiológico no está claramente comprendido, la sensibilidad de la fase 1 a los ligandos del receptor de BZ (de manera independiente de su estructura química) sugiere que debe prestarse mayor atención a este estado neurobiológico como un marcador de la presencia y acción de dichos compuestos.

Puesto que el diazepam aumenta de manera no significativa la fase 2, los datos aquí presentados difieren de los trabajos que señalan un aumento definido en esta fase como consecuencia del empleo de las BZ (Bonnet et al., 1981; Fawcett y Kravitz, 1982; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Mizuki et al., 1988; Seidel et al., 1985). Por otro lado, nuestros resultados acerca de la ausencia de efectos del zolpidem sobre la fase 2 del sueño son similares a los observados en mujeres insomnes (Declercq et al., 1990) y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Steens et al., 1993), a la vez que contradicen tanto los trabajos que informan disminuciones (Koshorek et al., 1988), como los que describen incrementos en esta fase a diferentes dosis (Herrmann et al., 1988; Lavoisy et al., 1992; Nicholson y Pascoe, 1986; Oswald y Adam, 1988; Walsh et al., 1990), incluida la que se empleó en esta tesis. La tendencia del zolpidem para aumentar los episodios de fase 2, aunque no significativa de acuerdo a los criterios estadísticos, es semejante a lo producido por el diazepam. Debe considerarse la diversidad metodológica entre los trabajos como posible explicación de la disparidad en los resultados.

Nuestra observación de que el zopiclon aumenta los episodios de la fase 2, coincide con la de otros trabajos (Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1987; Trachsel et al., 1990), pero difiere de aquellos donde se ha encontrado una disminución de esta fase (Jovanovic y Dreyfus, 1983) o bien la carencia de efectos sobre la misma (Billiard et al., 1987; Pecknold et al., 1990).

Considerando la tendencia global del diazepam y del zolpidem o el efecto neto del zopiclon

sobre la fase 2 del sueño, los hallazgos de esta tesis parecen coincidir con la descripción de que las BZ, las ciclopirrolonas y las imidazopiridinas se caracterizan por producir, entre otros efectos, un incremento de dicha fase (Cluydts et al., 1995; Guieu et al., 1996; Kales et al., 1988; Kanno et al., 1993; Kummer et al., 1993; Monti, 1993; Quera-Salva et al., 1994a,b; Trachsel et al., 1990).

Por un lado, lo anterior sugiere que la fracción receptora de BZ participa en los mecanismos de la producción de la fase 2 de sueño y en la generación de los husos de sueño que le caracterizan, al modular alostéricamente el receptor $GABA_A$. Es bien conocido el aumento en los husos EEG durante el sueño No MOR por efecto de las BZ (Trachsel et al., 1990), al amplificar los potenciales postsinápticos inhibitorios mediados por el receptor $GABA_A$ de las neuronas reticulares talamocorticales (Battaglia et al., 1994; Von Krosigk et al., 1993).

Por otro lado, parece que la estructura química de la droga no es una condición para lograr este efecto, ya que pueden producirlo ligandos del receptor de BZ de diferentes familias farmacológicas. Podría evaluarse la influencia de este tipo de sustancias sobre las características de los husos de sueño, tanto en términos cualitativos (morfología) como cuantitativos (duración, amplitud y frecuencia), para discernir si existe una posible especificidad farmacológica en este efecto.

En el caso del GABOB, tiende a disminuir (de manera no significativa) el porcentaje de episodios de fase 2. Así, la modulación directa del $GABA_A/BZR$ por parte de este compuesto (cuando se ingiere una sola dosis nocturna de 500 mg.), afecta el perfil hipnográfico en sentido opuesto a su modulación alostérica. Por lo que ya se comentó respecto a los mecanismos de los husos de sueño, nuestros datos no concuerdan con lo esperado acerca de la fase 2 cuando se emplean agentes GABAérgicos. Sin embargo, existe la evidencia de que un agonista GABAérgico selectivo

del GABA_A/BZR (THIP, gaboxadol), disminuye la actividad EEG en la frecuencia de los husos de sueño durante el sueño No MOR de voluntarios sanos (Lancel et al., 1977a). Por otra parte, el GABOB produjo perdurables ondas rápidas de baja amplitud durante el sueño de ondas lentas en las ratas normales (Hata et al., 1988). Como puede notarse, se requieren estudios adicionales que examinen los correlatos EEG más refinados del efecto de estas sustancias sobre el sueño.

Nuestro resultado de que el sueño delta no se modifica por la acción del diazepam contradice la disminución de esta fase que comúnmente se asocia con el empleo de las BZ (Feinberg et al., 1977; Fisher et al., 1973; Gaillard, 1984; Griaizude et al., 1979; Kales et al., 1975, 1976; 1988; Ferrillo et al., 1984, Mizuki et al., 1988; Seidel et al., 1985). Asimismo, nuestros resultados no confirman el aumento en el sueño delta por la acción del zolpidem, encontrado en otros trabajos (Arbilla et al., 1985; Herrmann et al., 1988, 1991; Koshorek et al., 1988; Kryger et al., 1991; Lavoisy et al., 1992; Nicholson y Pascoe, 1986).

Por otra parte, admitiendo la naturaleza exploratoria de nuestro trabajo acerca de la acción agonista del GABOB sobre el receptor GABA_A, la ausencia de efectos de esta sustancia sobre el sueño delta se ubica como una evidencia intermedia a la obtenida con otros compuestos con acciones semejantes sobre la transmisión GABAérgica. La administración a largo plazo del ácido di-n-propilacético, una droga usada como anticonvulsivante al aumentar el nivel de GABA cerebral, disminuye el sueño delta en voluntarios sanos (Schneider et al., 1977). En contraste, el muscimol, el gaboxadol y la GABAentina, agonistas selectivos del receptor GABA_A, aumentan de manera dosis-dependiente el sueño delta en la rata y en el humano (Lancel y Faulhaber, 1996; Lancel et al., 1996; 1997a, 1977b; Rao et al., 1988). También se ha encontrado que la inyección de muscimol en la formación reticular pontina disminuye el sueño de ondas lentas en la rata (Camacho-Arroyo et al.,

1991). Entonces, la facilitación agonista de la transmisión GABAérgica aumenta el sueño delta (Lancel y Faulhaber, 1996; Lancel et al., 1996; 1997a, 1977b; Rao et al., 1988), lo disminuye (Camacho-Arroyo et al., 1991; Schneider et al., 1977), o no lo modifica, según los resultados de la presente investigación.

Así, los efectos del agonismo GABAérgico directo sobre el sueño (delta, en este caso), parecen depender del tipo de sustancia, dosis, ruta y sitio de la administración, especie, estado del organismo, así como del momento y método para realizar las mediciones poligráficas.

El aumento en el sueño delta producido por el zopiclon semeja las evidencias aportadas por otros autores (Billiard et al., 1987; Brun, 1988; Jovanovic y Dreyfus, 1983; Kanno et al., 1993; Nicholson y Stone, 1983; Stutzmann et al., 1992, 1993), y contradice las afirmaciones de que este compuesto disminuye (Mamelak et al., 1983; Quadens et al., 1983; Trachsel et al., 1990), afecta mínimamente (Rohers et al., 1985), o no afecta esta fase de sueño (Nicholson y Stone, 1987).

El bloqueo no competitivo del receptor de tipo NMDA con ketamina o maleato de dizocilpina (MK-801), anestésicos disociativos conocidos por sus efectos neurotóxicos, estimula la actividad EEG delta del sueño No MOR (Campbell y Feinberg, 1996; Feinberg y Campbell, 1997). Por ello, se ha asociado al aumento en el sueño delta producido farmacológicamente con el potencial neurotóxico de las sustancias. Debido a que en este trabajo sólo se administró de manera única la dosis más baja de zopiclon, nosotros descartamos que el aumento en el número de episodios de sueño delta se relacione con un efecto tóxico de este compuesto.

Los cambios en el sueño producidos por la intervención química sobre el complejo receptor NMDA-ionóforo de Ca^{2+} , no permiten explicar el aumento en el número de veces que se lentifica el EEG durante el sueño producido por dicha ciclopirrolona, debido a que ésta actúa sobre otra

superfamilia de receptores, el complejo GABA_A/BZR. No obstante, existe una interacción entre ambas familias de receptores, ya que la estimulación persistente de los receptores de tipo NMDA regula la expresión genética del receptor GABA_A (Memo et al., 1991).

A pesar de que la administración prolongada de ácido di-n-propilacético (droga que mejora el nivel de GABA cerebral) disminuye el sueño delta en voluntarios sanos (Schneider et al., 1977), la implicación de un mecanismo inhibitorio en el sueño delta parece confirmada por la acción agonista directa sobre el GABA_A/BZR, ya que el muscimol, el gaboxadol y la GABA_A también aumentan el sueño delta en la rata y en el humano (Lancel y Faulhaber, 1996; Lancel et al., 1996; 1997a, 1977b; Rao et al., 1988). Los estudios que emplean la técnica de microdiálisis apoyan la idea de que la liberación de GABA en el hipotálamo posterior facilita el sueño delta, al inhibir las neuronas en esta estructura (Nitz y Siegel, 1996).

Para el caso de las BZ, se ha cuestionado el papel exclusivo de la transmisión GABAérgica en la explicación de sus efectos (Mendelson y Martin, 1990; Mendelson y Monti, 1993). Se ha sugerido la posibilidad de que exista una subclase de receptor de BZ asociado con un canal de calcio, y que algunas acciones de los ligandos de este receptor están mediadas por los cambios en la función de dicho canal (Martin y Mendelson, 1989).

Independientemente de si el aumento de la actividad delta durante el sueño es un efecto fisiológico o tóxico de la facilitación de la transmisión GABAérgica, parece claro que el sueño delta puede provocarse al interferir la transmisión mediada por aminoácidos excitadores (a través del receptor NMDA, por ejemplo), o al mejorar la que median los aminoácidos inhibitorios (como en las que interviene el GABA_A/BZR).

Hace falta trabajo experimental que confirme esta posible relación y, de ser así, que

establezca la diferenciación farmacológica del sueño delta provocado por una y otra clase de mecanismo.

Debe precisarse si el aumento en el sueño delta corresponde con la actividad intrínseca de los ligandos, para determinar si se trata de un efecto de tipo agonista o agonista inverso del receptor de BZ. La interpretación del aumento en el sueño delta se complica porque esta acción del zopiclon es opuesta a la observación común de que los moduladores agonistas (benzodiazepínicos o no) del receptor $GABA_A$ disminuyen esta fase de sueño. De hecho, coincide con los efectos del flumazenil sobre el sueño, un supuesto antagonista no competitivo del receptor de BZ al que también se le atribuyen propiedades de modulador agonista inverso parcial, por el aumento que produce en el sueño delta (Wauquier y Ashton, 1984). La pregnenolona, un neuroesteroide que modula de manera alostérica el receptor $GABA_A$, actúa como agonista inverso parcial en el sitio de unión de las BZ (o en su vecindad), y también aumenta el sueño delta (Lancel et al., 1994; Steiger et al., 1993). Por el contrario, la administración de ZK 93426 (otra beta-carbolina antagonista del receptor de BZ), disminuyó el sueño delta (Duka et al., 1995).

El bloqueo de los receptores $GABA_B$ talámicos (que no median las acciones de los ligandos del receptor de BZ), disminuye el sueño profundo y aumenta el sueño ligero de ondas lentas en el gato (Juhasz et al., 1994). Ya que los efectos producidos por el zopiclon son en la dirección contraria (disminución del sueño ligero [fase 1] y aumento de los episodios del sueño profundo [delta]), podría sustentarse que estas acciones están mediadas por el $GABA_A/BZR$.

Aunque es controvertida la sensibilidad del sueño delta a los efectos del zopiclon, el aumento en la proporción de episodios de fase 2 y de sueño delta por una sola toma de la dosis mínima de este ligando, resulta en un hipnograma con una mayor cantidad de tales estados de manera alternativa.

Existe una interacción dinámica entre los mecanismos generadores de los husos de sueño y de las ondas delta (Naitoh et al., 1982). El trazo EEG sincronizado del sueño No MOR se asocia con una hiperpolarización progresiva del potencial de membrana de las neuronas tálamo-corticales, que al principio oscilan de manera rítmica (husos de sueño); con un potencial de membrana más negativo aún, ocurren oscilaciones más lentas (ondas delta) que dependen también del mejoramiento GABAérgico de las neuronas reticulares y de circuitos locales talámicos (Steriade et al., 1991). A pesar de que nosotros no encontramos un efecto del diazepam, se supone que los hipnóticos del tipo de las BZ disminuyen la actividad delta y aumentan la producción de los husos de sueño; es decir, interrumpen la hiperpolarización requerida para las ondas delta. El zopiclon, en cambio, muestra un perfil farmacológico peculiar, ya que parece facilitar e interrumpir de manera alternada los mecanismos de sincronización EEG entre estos periodos preponderantes del sueño sin movimientos oculares rápidos.

Parece que los receptores de BZ en el tálamo desempeñan un papel fisiológico en estos mecanismos de sincronización EEG del sueño de ondas lentas, ya que las ratas con deficiencia de estos receptores mostraron una disminución en la cantidad de sueño de ondas lentas II (Livezey et al., 1985; Marczynski y Urbancic, 1988). Esto podría relacionarse con el aumento en el número de episodios de sueño delta que observamos en este trabajo al ocupar los receptores de BZ con zopiclon; sin embargo, contradice la disminución de esta fase que comúnmente se asocia con el empleo de las BZ (Feinberg et al., 1977; Fisher et al., 1973; Gaillard, 1984; Griazude et al., 1979; Kales et al., 1975, 1976; 1988; Ferrillo et al., 1984, Mizuki et al., 1988; Seidel et al., 1985).

Aunque en el presente estudio el diazepam no modificó el sueño delta, este aparente efecto contradictorio de las BZ sobre el sueño merece un comentario, ya que puede relacionarse con el

hecho de que estos ligandos disminuyan funcionalmente el número de receptores al agotar la reserva de los mismos (Gaillard y Blois, 1988), y esto puede expresarse en una disminución del sueño delta.

En cuanto a la disminución del sueño MOR producida por el zopiclon, el zolpidem y el GABOB, aunque sólo significativa en el caso del zopiclon, sugiere que este efecto no depende de la subunidad activada del $GABA_A/BZR$, ya que parece producirlo tanto un agonista del receptor $GABA_A$ (GABOB) como los moduladores alostéricos agonistas (zopiclon y zolpidem). En el caso de éstos, además, el efecto parece no depender de la estructura química de la molécula, ya que pertenecen a familias farmacológicas distintas.

No puede concluirse que este efecto sea exclusivo de los ligandos no benzodiazepínicos, ya que es bien conocido que las BZ con acción hipnótica disminuyen el sueño MOR (Borbely et al., 1985; Gaillard, 1984; Kales et al., 1988; Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1996; Roth et al., 1980). Es probable que en el presente trabajo no se observara este efecto debido a que el diazepam, aunque también se emplea por sus acciones hipnóticas (Borenstein y Cujo, 1974; Itil et al., 1972; Kales y Scharf, 1973), posee más propiedades ansiolíticas (Tallman et al., 1980), y sólo se aplicaron dosis únicas bajas. Así, los diferentes subtipos del receptor de BZ con los cuales interactúan tanto los agonistas benzodiazepínicos como los ligandos no benzodiazepínicos parecen determinar los efectos terapéuticos de estas sustancias, así como su dosificación.

Nuestro hallazgo de que el zopiclon disminuye el sueño MOR reitera una paradoja cuya explicación ha sido eludida de manera inadmisiblemente, tanto en el ámbito de la psicofarmacología de los hipnóticos como en la investigación de los mecanismos del sueño.

Ninguna de las investigaciones dentro de estas áreas de estudio aclara porqué la facilitación de la función del receptor $GABA_A$ resulta en una disminución del sueño MOR, en unos casos, y en

un aumento de esta fase, en otros.

Por un lado, los hipnóticos disminuyen el sueño MOR debido a sus propiedades de moduladores agonistas del GABA_A/BZR. Es decir, la mejoría de las sinapsis GABAérgicas asociada con el mecanismo de acción de estos compuestos se relaciona con una disminución de esta fase de sueño.

Por otro lado, se ha establecido que la transmisión GABAérgica mediada por el GABA_A/BZR está involucrada en la regulación tónica del sueño MOR, al inhibir la tasa de disparo de las neuronas aminérgicas del *locus coeruleus*; si se impide esta inhibición, disminuye la duración del sueño MOR (Kaur et al., 1997).

También se ha propuesto que las neuronas GABAérgicas en el núcleo *pontis oralis* pueden estar involucradas en la generación del sueño MOR y la atonía muscular relacionada con éste (Chase et al., 1997).

Asimismo, la inhibición GABAérgica de las neuronas serotonérgicas del núcleo dorsal del rafe, que inhiben a las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmentales laterodorsal y pedúnculopontino, incrementa el sueño MOR (Porkka-Heiskanen et al., 1997).

Además, la liberación de GABA en el *locus coeruleus*, el rafe dorsal y la región septal es máxima durante el sueño MOR (Mallick et al., 1997; Nitz y Siegel, 1993; 1995; 1997).

La manipulación exógena de la transmisión GABAérgica confirma esta relación, ya que el muscimol aumenta el sueño MOR (Lancel et al., 1996; Tirelli, 1989). Que este efecto depende del GABA_A/BZR lo demuestra que la inyección de muscimol en la región ventrolateral de la sustancia gris periacueductal y el tegmento adyacente aumenta la cantidad de sueño paradójico en el gato, mientras que la bicuculina disminuye esta fase, y el baclofén (agonista del receptor GABA_B) no la

altera (Kitahama et al., 1989; Sallanon et al., 1989; Sastre et al., 1996).

También la valoración de los efectos de un antidepresivo experimental sobre el sueño sugieren que mecanismos GABAérgicos modulan el sueño MOR (Soldatos y Stefanis, 1988).

Como puede notarse, es difícil definir el papel que desempeña la transmisión GABAérgica en los mecanismos del sueño MOR. En primera instancia, nosotros hemos supuesto que los moduladores agonistas del GABA_A/BZR disminuyen el sueño MOR, mientras que los agonistas selectivos lo aumentan (Luna-Villegas, 1994; Luna-Villegas et al., 1994a,b).

Sin embargo, es difícil entender los mecanismos mediante los cuales se logran estos efectos, ya que las β -carbolinas, agonistas inversos del receptor de BZ, elicitán signos del sueño MOR (Wichlinski, 1996) y el flumazenil, antagonista del mismo receptor, incrementa esta fase de sueño (Marczynski, 1995; Wauquier y Ashton, 1984).

En el caso de los antidepresivos, también ocurren efectos opuestos sobre el sueño MOR que implican al GABA, ya que la fengabina (un agente GABAérgico antidepresivo) disminuye el sueño paradójico (Lloyd et al., 1987).

La interpretación del resultado obtenido con las β -carbolinas tiene al menos dos vertientes:

1. Confirma la propuesta de que la modulación alostérica positiva del GABA_A/BZR disminuye el sueño MOR, ya que la modulación alostérica negativa del mismo receptor por parte de los agonistas inversos del receptor de BZ, revierte las acciones de los agonistas de esta misma fracción del receptor (Guzmán et al., 1984);

2. Esta actividad intrínseca de las β -carbolinas plantea la contradicción adicional de que tanto la mejoría (con agonistas selectivos) como la reducción (con agonistas inversos del receptor de BZ) de la función del receptor GABA_A aumentan el sueño MOR.

Sólo conocemos un hecho comparable dentro de la neurofarmacología que plantea una relación ambigua entre la fase de sueño MOR y un sistema de neurotransmisión. El δ -9-tetrahidrocannabinol (la marihuana), incrementa la actividad colinérgica central - cuya relación con los mecanismos de disparo y mantenimiento del sueño MOR son bien conocidos -, a la vez que disminuye esta fase del sueño; esta acción puede estar mediada por los receptores centrales de BZ, además de los receptores de opioides (Spadone, 1991).

La exposición continua a los agonistas benzodiazepínicos desarrolla una tolerancia a sus efectos anticonvulsivantes (Gallager et al., 1985), mientras que la administración intraventricular continua de una β -carbolina convulsivante (FG 7142), aumenta el umbral convulsivo (Marley et al., 1991). Estos efectos opuestos al perfil farmacológico original de los agonistas (anticonvulsivantes, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos) y de los agonistas inversos (proconvulsivantes, convulsivantes, ansiogénicos) del receptor de BZ, se relacionan con cambios en la sensibilidad del GABA_A/BZR y en la capacidad del GABA para estimular la recaptura de cloro en las vesículas de las membranas corticales después del tratamiento crónico con los ligandos. Tal capacidad disminuye en el caso de la aplicación repetida de los agonistas (Marley y Gallager, 1989; Miller et al., 1988), y aumenta en el caso de los agonistas inversos (Marley et al., 1991).

Los cambios selectivos de las inyecciones diarias de flurazepam sobre los niveles de RNA mensajero de las distintas subunidades α (aumento en α_3 y α_6 , disminución en α_1 , y sin cambio en α_2 y α_5), proporcionan un mecanismo para alterar la composición y las propiedades del receptor de BZ inserto en el GABA_A/BZR , sin cambiar su número total (B_{max}) (Rabow et al., 1995).

No obstante, los mecanismos moleculares relacionados con la tolerancia a las BZ parecen implicar también a otros receptores, ya que los receptores A_2 de adenosina se desensibilizan después

del tratamiento prolongado con diazepam (Hawkins et al., 1988).

En el presente estudio no se administró de manera repetida ningún ligando, pero persistió un efecto de tipo agonista inverso sobre el sueño MOR después de una sola dosis de zopiclon, designado como agonista del receptor de BZ. Esto hace suponer que los efectos paradójicos sobre la capacidad del GABA para modificar el influjo de Cl^- a las neuronas pueden lograrse también con la aplicación única de un ligando no benzodiazepínico del tipo de las ciclopirrolonas, y que se relacionan de manera específica con algún subtipo del receptor de BZ. Al menos para el zopiclon, esto es lo que nuestros resultados sugieren, junto con la evidencia molecular de estudios ajenos, pero no puede descartarse que ocurra algo semejante para el caso de otros ligandos no benzodiazepínicos como las imidazopiridinas y aún para las mismas BZ, que también tienden a disminuir el sueño MOR (Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1996).

Otros trabajos también han observado efectos paradójicos posteriores a la estimulación y al bloqueo del $GABA_A/BZR$. La inyección sistémica de una sola dosis alta de ácido GABA γ -vinílico y GABA γ -acetilénico (inhibidores de la GABA-T), eleva los niveles de GABA cerebral y produce somnolencia, a la vez que reduce el umbral convulsivo a dosis no convulsivantes de metrazol y produce actividad EEG paroxística semejante a la que provoca la picrotoxina y el metrazol; en contraparte, la picrotoxina produce signos conductuales y EEG de sedación y somnolencia en la rata (Myslobodsky y Manosur, 1979).

Se ha sugerido que algunos antagonistas del GABA pueden combinarse con una clase de $GABA_A/BZR$ localizado de manera estratégica para producir una inhibición presináptica, la cual se bloquea de manera selectiva con picrotoxina o bicuculina (Krnjevic, 1971), lo que puede potenciar las acciones inhibitorias postsinápticas (Myslobodsky y Manosur, 1979). Sin embargo, aunque la

inhibición presináptica es relevante a nivel talámico, se reconoce que es menos efectiva en los centros nerviosos superiores comparada con su influencia en la médula espinal (McGeer et al., 1978).

Otra alternativa es que el menor porcentaje de sueño MOR producido por el zopiclon refleje cambios compensatorios en la función del GABA_A/BZR ante la hiperactividad GABAérgica provocada por este ligando, más que el resultado directo de una modulación negativa del GABA_A/BZR, ya que la acción agonista del zopiclon sobre el receptor de BZ resulta en la modulación alostérica positiva del receptor GABA_A. Parece que el GABA_A/BZR es capaz de regular de manera homeostática su funcionamiento en respuesta a su estimulación, debido a lo cual la eficacia de los agonistas del receptor de BZ cambia en la dirección de los agonistas inversos, principalmente después de su administración crónica (Marley et al., 1991).

No se conocen los mecanismos moleculares que subyacen a este cambio en el perfil de actividad de los ligandos, pero tal vez se relacionen con la ocupación que hacen de uno o más de los tipos de subunidades del GABA_A/BZR encontrados en el tejido cerebral (Rabow et al., 1995). Un fuerte candidato para explicar estos cambios funcionales en el GABA_A/BZR es la subunidad γ , primordial para la modulación alostérica de la función GABAérgica por parte de los agonistas y agonistas inversos del receptor de BZ (Marley et al., 1991). Ya que la presente tesis no estudia a nivel molecular estos fenómenos, es claro que se trata de sugerencias que pueden comprobarse sólo mediante experimentación básica con la metodología apropiada.

El aumento del sueño delta y la disminución del sueño MOR por la acción del zopiclon, por un lado, y la selectividad de los agonistas del receptor de BZ para modular de manera alostérica la transmisión GABAérgica, por el otro, puede relacionarse de manera indirecta con la inhibición de

algunos mecanismos colinérgicos que participan en la expresión de ambos periodos de sueño.

En conjunto, el aumento en los episodios del sueño delta y la disminución del sueño MOR provocados por el zopliclon, nos hace suponer que la hiperactividad GABAérgica mediada por el GABA_A/BZR inhibe los mecanismos subcorticales colinérgicos que modulan la actividad lenta cortical y mantienen el sueño MOR.

Las inyecciones sistémicas de colinolíticos inducen actividad delta tanto en humanos como en animales (Buzsaki et al., 1988a,b; Herz, 1959; Longo, 1966). La administración de agonistas del receptor GABA_A y de agonistas del receptor de BZ en el *septum* medial, inhibe: (a) las neuronas colinérgicas; (b) sus aferencias al hipocampo; y (c) los procesos conductuales subordinados a estas neuronas (Stackman et al., 1989; Wood y Richard, 1982; Zsilla et al., 1976).

Por el contrario, los antagonistas y los agonistas inversos del receptor de BZ estimulan la actividad colinérgica (Miller y Chmielewski, 1990). El incremento de la actividad colinérgica suprime las oscilaciones talámicas (Buzsaki et al., 1988a,b). Este efecto parece depender de las neuronas colinérgicas diencefálicas (núcleo basal) que inervan al núcleo reticular talámico, implicado en la generación de las ondas delta (Levey et al., 1987; Steriade et al., 1987). A su vez, el núcleo basal diencefálico recibe algunas aferencias que provienen del *locus coeruleus* y del *rafé* dorsal (Riekkinen et al., 1991), lo que puede constituir un circuito de retroalimentación relevante para los mecanismos del sueño MOR.

Las células GABAérgicas del núcleo perigeniculado poseen receptores muscarínicos y nicotínicos. La activación de éstos resulta en una rápida despolarización de tales neuronas y produce espigas aisladas y actividad fusiforme, que pueden ser importantes para la generación de las ondas ponto-geniculo-occipitales y despolarizaciones de la membrana durante el sueño MOR y la

activación (Lee y McCormick, 1995).

Ya que se considera al sueño delta como un prerrequisito del sueño paradójico (Hartmann, 1973; Moruzzi, 1972; Steriade y Llinás, 1988), parece cuestionable la naturaleza fisiológica de los cambios en el sueño producido por el zopiclon, ya que disminuye el porcentaje del sueño MOR a pesar de que aumenta los episodios de sueño delta.

Un aumento semejante en las ondas lentas y la reducción concomitante del sueño MOR caracterizan a las fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer (Penttilä et al., 1985; Prinz et al., 1982a,b, 1987; Vitiello et al., 1984, 1990). Esta alteración se acompaña de un trastorno en la inervación colinérgica muscarínica cortical (Coyle et al., 1983; Reisine et al., 1978), que puede relacionarse con la deaferentación GABAérgica observada en estos pacientes (Marczynski, 1995).

Es claro que el tratamiento con zopiclon no induce un síndrome neurodegenerativo, sino que la semejanza entre los cambios EEG del sueño después del tratamiento con este ligando y lo que se observa en la enfermedad de Alzheimer, sugiere que la disminución de la actividad colinérgica subyace a ambos hechos.

Lo anterior puede tener un aspecto funcional común de interés. Mientras que la memoria es defectuosa en la enfermedad de Alzheimer (Perry y Perry, 1995), las funciones mnésicas se consolidan durante el sueño MOR (Cai, 1995; Smith, 1995, 1996). Ya que la acetilcolina cerebral es necesaria para el aprendizaje y la memoria (Cruz-Morales et al., 1992; Díaz del Guante et al., 1991, 1993; Durán-Arévalo et al., 1990; Introini-Collison et al., 1996; Ortega et al., 1996; Prado-Alcalá et al., 1994; Quirarte et al., 1993, 1994), es probable que este neurotransmisor medie la relación aditiva entre los efectos supresores del sueño MOR por los agonistas del receptor de BZ y la amnesia anterógrada observada tras el empleo de la mayor parte de estos compuestos (Boulenger

et al., 1989; Curran, 1991; Curran y Birch, 1991; Hommer et al., 1993; Lister, 1985; Sierra et al., 1993a; Unrug-Neervoort et al., 1992). Las fallas mnésicas parecen relacionarse de manera específica con la ocupación del receptor de BZ, ya que los antagonistas y los agonistas inversos del receptor de BZ estimulan la actividad colinérgica (Miller y Chmielewski, 1990), lo que supondría una facilitación mnésica.

Además, existe una interacción entre los sistemas GABAérgicos y colinérgicos que regulan los mecanismos del sueño y de la consolidación de la memoria (Cobos-Zapiáin et al., 1996; Cruz-Morales et al., 1993; Jones, 1991a,b; Marks y Roffwarg, 1989; Szymusiak, 1995; Yamamoto, 1988).

Empero, la relación precisa entre la función de ambos transmisores y los procesos mnésicos no está libre de controversia. Por un lado, la disminución del funcionamiento GABAérgico, por la acción de moduladores alostéricos negativos del GABA_A/BZR, estimula la actividad colinérgica (Miller y Chmielewski, 1990), que favorecería los procesos mnésicos. Por el otro, la reducción de la eficacia GABAérgica por efectos del antagonismo directo del GABA_A/BZR, que estimularía la actividad colinérgica, induce un estado amnésico (Cobos-Zapiáin et al., 1996; Cruz-Morales et al., 1993). Más aún, se observan defectos tanto de la memoria como de receptores de GABA, de neuronas GABAérgicas o de contenido de GABA en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (Enna, 1980; Enna et al., 1977; Lloyd et al., 1985; Reisine y cols, 1978).

Ya que la manipulación del GABA_A/BZR de los trabajos antes mencionados es directa o alostérica, se fortalece la sugerencia de que los efectos mediados por este receptor dependen de los diferentes sitios activados.

Por otra parte, si la hipótesis de la deaferentación GABAérgica propuesta para explicar las

alteraciones neuroquímicas de la enfermedad de Alzheimer es correcta, entonces también la hipoactividad GABAérgica mediada por el GABA_A/BZR inhibe los mecanismos colinérgicos que, por un lado, modulan la actividad lenta cortical y, por el otro, mantienen el sueño MOR. De esta manera, tanto la hipoactividad como la hiperactividad GABAérgica mediada por el GABA_A/BZR parece perturbar los mecanismos fisiológicos del sueño, que incluyen la participación de otros sistemas neurotransmisores (principalmente la acetilcolina) y posiblemente la presencia de un ligando endógeno del receptor de BZ cuya actividad intrínseca puede ser de tipo agonista inverso, como ya se ha propuesto (Asano y Spector, 1979; Ojima et al., 1997; Wichlinski, 1996). No obstante, también se ha sospechado la presencia de un factor endógeno activador del *binding* de diazepam de tipo agonista (Chandra y Poddar, 1986; Lavie, 1989).

En relación con la hipoactividad, se ha sugerido que la insuficiencia funcional de la mediación GABAérgica está involucrada en la patogénesis de la narcolepsia (Yakhno y Murtazaev, 1985).

En esta tesis se sugiere que debe existir un umbral homeostáticamente ajustado del funcionamiento del GABA_A/BZR, debido al cual desempeña su papel fisiológico normal para la modulación de los mecanismos del sueño. Ello implica un fino equilibrio entre los sistemas neurales inhibidores y excitadores que regulan el estado neurobiológico del sueño y las fases que lo constituyen. Una vez que tal umbral se ve rebasado, o se impide alcanzarlo, por la acción de sustancias exógenas o por trastornos neuropatológicos o degenerativos, se desorganizan los mecanismos que controlan el sueño.

Esta hipótesis podría explicar algunos de los resultados contradictorios obtenidos en el presente trabajo y en otros relacionados, que rivalizan con los mecanismos establecidos de

funcionamiento del GABA_A/BZR, de acuerdo con los cuales los agonistas y los moduladores agonistas de este receptor deben tener efectos similares. Sin embargo, este umbral hipotético del GABA_A/BZR aún no se ha definido.

Nuestra proposición preliminar de que los agonistas y los moduladores agonistas del GABA_A/BZR afectan de manera diferencial el sueño al activar diferentes subunidades del mismo (Luna-Villegas, 1994; Luna-Villegas et al., 1994a,b), recibe apoyo de evidencias experimentales posteriores de otros autores (Lancel y Faulhaber, 1996; Lancel et al., 1996; 1997a, 1977b). De cualquier modo, se mantienen las contradicciones en los efectos esperados al actuar sobre el GABA_A/BZR.

En nuestras hipótesis se hace referencia a los efectos de los ligandos en relación con su vida media larga. Es posible que el número reducido de efectos sobre el sueño se relacione también con el esquema de tratamiento empleado en este trabajo (una sola toma de la dosis más baja). Por ejemplo, en trabajos previos encontramos efectos diferenciales de las BZ en función de su vida media cuando se aplican de manera repetida: mientras que las de acción corta modifican la cantidad de sueño (principalmente al suspender su ingestión), las de acción larga afectan más la calidad del mismo, probablemente por la acumulación de las sustancias en el organismo (Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1996). Como no encontramos efectos al emplear dosis únicas y mínimas de los ligandos, es necesario, por tanto, considerar el nivel de las dosis más que la vida media al evaluar estos efectos, como otros autores han propuesto (Clari et al., 1995; Johnson y Spinweber, 1985).

2. Efectos residuales tempranos sobre la atención diurna

a. Desempeño psicomotor

No se confirman las hipótesis respecto al deterioro en el desempeño psicomotor esperado en el caso

del diazepam (hipótesis de los grupos I y II, variables C.1, 3, 5, 7 y 9), y se confirman las hipótesis en las que se propone una ausencia de efectos residuales de los demás tratamientos (hipótesis I.C.2, 4, 6 y 10; II.C.2, 4, 6, 8 y 10).

Los datos se oponen a la hipótesis que plantea una ausencia de efectos sobre la proporción de respuestas anticipatorias por parte de aquellos tratamientos que no fueran el diazepam (hipótesis I.C.8), ya que tanto uno de los ligandos del receptor de BZ (el zopiclon) como el del receptor de GABA, disminuyen esta variable a la mañana siguiente de su aplicación.

Nuestros resultados contradicen la hipótesis II.C.2 sólo en relación al tratamiento con GABOB, ya que a la mañana siguiente de su administración el tiempo de reacción a la estimulación isócrona continua es más breve con relación a los valores de línea base.

Tampoco se comprueba la ausencia de efectos residuales del placebo sobre la capacidad para estimar el tiempo supuesta en la hipótesis II.C.10, ya que el promedio de las reproducciones rebasa el intervalo fijo de 10 s. a la mañana siguiente del tratamiento, respecto a la línea base.

En suma, ningún ligando activo deterioró de manera residual el desempeño psicomotor. Más aún, se encontró una mejoría en el tiempo de reacción simple a la estimulación isócrona continua del grupo que recibió el ligando del receptor de GABA, respecto a la línea base, aparejado con una menor cantidad de respuestas anticipatorias, con relación a los otros tratamientos. Esta disminución de las respuestas predictivas también se observó en el grupo que recibió zopiclon. Por otro lado, el único efecto del placebo se apreció en el alargamiento de las reproducciones del intervalo aprendido, comparado con los valores de línea base.

Aunque la ausencia de secuelas psicomotoras diurnas del diazepam observada en este trabajo contrasta con los resultados de otros estudios que han incluido BZ de acción intermedia y larga

(Boulenger et al., 1989; Fernández-Guardiola et al., 1972, 1975, 1978, 1981, 1984; Jurado et al., 1989a; Jurado y Fernández-Guardiola, 1990; Morselli et al., 1988; Sierra et al., 1997; Unrug-Neervoort et al., 1992; Suzuki et al., 1993), ya se ha descrito una carencia de efectos de este compuesto sobre el tiempo de reacción de sujetos sanos (Bernheim y Michiels, 1973; Buéla-Casal et al., 1992). Una revisión reciente describe que 5 y 10 mg. de diazepam, aplicado en forma aguda, produce efectos residuales mínimos sobre el rendimiento psicomotor (Ashton, 1994). Un amplio análisis crítico sugiere, al respecto, que las BZ no empeoran el rendimiento psicomotor más allá del deterioro normal que se asocia con la fatiga y la monotonía propias de la tarea (Koelega, 1989).

En las hipótesis planteadas respecto al desempeño psicomotor diurno se hace referencia a los efectos residuales del diazepam en relación con su vida media larga. Se ha considerado que los efectos de las BZ de acción larga son más claros al día siguiente que los de las BZ de acción corta (Nicholson, 1981). Es posible que la ausencia de efectos residuales se relacione también con el esquema de tratamiento empleado en este trabajo (una sola toma de la dosis más baja). Como en el caso de los efectos sobre el sueño, es necesario considerar el nivel de las dosis más que la vida media al evaluar las secuelas de las sustancias (Chari et al., 1995; Johnson y Spinweber, 1985).

Otro factor a considerar se relaciona con demandas posiblemente bajas de la tarea (tiempo de reacción simple), ya que se ha sugerido que el tiempo de reacción electivo es más sensible a los efectos de las drogas que el tiempo de reacción simple (Johnson y Spinweber, 1985). De cualquier modo, aunque ambos modos de evaluación pueden ser válidos, no permiten la determinación fina de los principales procesos de la atención (sensibilidad perceptual, criterio de respuesta, capacidad de procesamiento, etc.).

El mejor desempeño bajo la estimulación isócrona continua por parte de los sujetos que

recibieron GABOB tiene al menos las siguientes implicaciones:

(a) Contradice la hipótesis Pavloviana de las propiedades hipnógenas de la estimulación monótona; otros estudios ya habían cuestionado tal suposición para el caso de la estimulación auditiva repetitiva (Tizard, 1966). Un resultado semejante, sin el uso de fármacos, había sido encontrado en los trabajos antecesores del nuestro, confirmando que los tiempos de reacción son más rápidos conforme el momento de la señal es más previsible (Fernández-Guardiola et al., 1968). Además, nuestros sujetos de este grupo también cometieron menos errores por respuestas anticipatorias (errores de expectación), lo que indica un procesamiento más rápido y completo de la señal y sus atributos espaciotemporales;

(b) Es posible que la mejoría de la transmisión GABAérgica, por la acción directa sobre el GABA_A/BZR, no sólo no tenga efectos residuales negativos sobre el desempeño psicomotor, sino que puede combinarse con la facilitación de las respuestas motoras por medio de la estimulación isócrona para mejorar el tiempo de reacción visomotor simple; de hecho, aunque el GABOB tiene un efecto sedante, este compuesto se indica también para el tratamiento de las alteraciones de la concentración y de la atención (Gramon Lab., 1997). En general, esto contrasta con lo que se observa al modular de manera alostérica el GABA_A/BZR (Curran et al., 1991; Preston et al., 1988), ya que ninguno de los agonistas del receptor de BZ tiene estas indicaciones; más aún, sólo los agonistas inversos de este receptor incrementan la vigilancia y facilitan el procesamiento de un estímulo neutro (Duka et al., 1988; Quigley et al., 1994);

(c) Los efectos residuales pueden depender de la interacción entre el tipo de sustancia aplicada y el patrón de estimulación durante las tareas (Luna-Villegas et al., 1994c)

Dado que los efectos del GABOB están mediados por el agonismo directo sobre el

GABA_A/BZR, esto implica que, como los efectos sobre el sueño, también los efectos psicomotores residuales de la estimulación del GABA_A/BZR dependen de los diferentes sitios activados. También parecen depender de la estructura química del ligando y de su interacción con otros sistemas de neurotransmisión, como el colinérgico, ya que la infusión de muscimol en la sustancia inmominata deteriora la atención (Beninger et al., 1992; Dudchenko y Sarter, 1991; Givens y Olton, 1994; Muir et al., 1992; Pang et al., 1993). Otros estudios han dissociado los efectos de agonistas y agonistas inversos del receptor de BZ sobre la vigilancia conductual de las ratas, y se ha implicado a la actividad colinérgica en los mecanismos de tal diferenciación (Holley et al., 1995; Quigley et al., 1994; Sarter y Steckler, 1989).

Igual que para el caso del GABOB, la reducción de las respuestas predictivas por el zopiclon sugiere que la capacidad de los sujetos para equiparar su probabilidad subjetiva de la presentación de los estímulos con la probabilidad objetiva de la aparición de los mismos, está facilitada o, por lo menos, conservada, cuando se evalúa mediante pruebas de tiempo de reacción simple. Esto coincide con lo informado en la literatura al respecto (Stutzmann et al., 1992, 1993). No obstante, esto no parece tener consecuencias sobre la reproducción de intervalos, ya que ninguno de los ligandos mejoró esta variable. Sólo el placebo alargó tales reproducciones.

En trabajos previos que emplearon una prueba similar a la utilizada en esta investigación, los sujetos bajo los efectos del placebo mostraron un deterioro del tiempo de reacción, sobre todo al final de la prueba, en relación a la condición control (Fernández-Guardiola et al., 1972, 1983). Este fenómeno se interpretó entonces como la consecuencia de ingerir un medicamento (aunque sea inerte) y la disminución de la atención por la fatiga y habituación provocada por la prueba en sí. Es probable que el placebo facilite los procesos que acompañan a la habituación, lo que explicaría de

manera parcial el aumento en la estimación del tiempo en el grupo que recibió el tratamiento inerte. No obstante, desconocemos las razones de la ausencia de este efecto sobre las otras variables de rendimiento psicomotor. Por otra parte, no sabemos si esto se relaciona con el aumento en la cantidad de sueño observada después del tratamiento placebo, lo cual podría involucrar una cierta capacidad para estimar el tiempo. Tampoco podemos determinar el mecanismo cronobiológico común que subyace al procesamiento de intervalos con unidades temporales tan extremas (de segundos, en el caso de la reproducción de intervalos, hasta horas, en el caso de la duración del sueño).

El hecho de que la estimación del tiempo no haya sido afectada por los ligandos (principalmente por el diazepam, ya que los no benzodiazepínicos presuponen menos efectos residuales), difiere de los efectos producidos por las BZ sobre esta capacidad a las pocas horas de su ingesta (Fernández-Guardiola et al., 1972, 1978, 1983, 1981, 1984, 1990; Rammsayer, 1992). Esto puede explicarse porque, a diferencia de los trabajos anteriores, en la presente investigación evaluamos esta capacidad varias horas después de la ingestión de la sustancia. Empero, otros trabajos tampoco han encontrado deterioros en la estimación del tiempo después de haber transcurrido 10 horas de la última toma de flurazepam, ingerido durante dos noches consecutivas (Roth et al., 1979). De igual manera, esta capacidad tampoco resultó trastornada después de una semana de dosis matutinas y vespertinas de alprazolam y lorazepam (Jurado et al., 1989a).

Es posible, entonces, que el $GABA_A/BZR$ no esté directamente involucrado en las funciones cognitivas relacionadas con la estimación del tiempo. Esta posibilidad encuentra apoyo en que la aplicación intravenosa de dos diferentes dosis de una β -carbolina antagonista del receptor de BZ (ZK 93426), no afectó la estimación del tiempo en voluntarios sanos (Duka et al., 1987). Este mismo

ligando no antagonizó el deterioro de la estimación del tiempo producido por el lormetazepam (Duka et al., 1988).

El procesamiento temporal de intervalos en el rango de segundos (estimación del tiempo), se supone que está mediado cognitivamente y puede verse más afectado al modular de manera selectiva los receptores dopaminérgicos D_2 de los ganglios basales (Meck, 1986; Rammsayer, 1993). No obstante, también el procesamiento temporal de las duraciones en el rango de milisegundos (percepción del tiempo), supuestamente fuera del control cognitivo y basado en mecanismos cronométricos neurales, puede depender del nivel de dopamina cerebral mediado por los receptores D_2 (Rammsayer, 1992, 1993).

Tampoco esta área de estudio está libre de resultados opuestos. Aunque se requiere un nivel crítico de dopamina en el estriado para realizar de manera adecuada los movimientos en una tarea motora condicionada con restricciones temporales, la estimación del tiempo no se perturbó después de estimular la actividad dopaminérgica con inyecciones sistémicas de d-anfetamina o intranigrales de dopamina en la rata (Baunez et al., 1995). Por el contrario, la estimación del tiempo evaluada dentro de una tarea reforzada con alimento se deteriora 30 min. después de la inyección intramuscular de metil-ene-dioxi-metanfetamina a monos *rhesus* (Frederick et al., 1995a). Estas contradicciones pueden relacionarse con las diferencias metodológicas de los estudios (sustancias empleadas, ruta de aplicación, especies, tipo de prueba conductual, etc.)

También se ha propuesto que la estimación del tiempo se deteriora por la perturbación de otros sistemas excitadores, como la que produce la inyección intravenosa de MK-801 (anestésico disociativo) o de fenciclidina, al bloquear los receptores de tipo NMDA (Buffalo et al., 1994; Frederick et al., 1995b), cuya estimulación persistente regula la expresión genética del receptor

GABA_A (Memo et al., 1991). Como se recordará, este mismo bloqueo estimula la actividad delta del sueño No MOR (Campbell y Feinberg, 1996; Feinberg y Campbell, 1997). Esto podría suponer una relación entre el aumento del sueño delta y un deterioro de la estimación del tiempo. Sin embargo, en trabajos previos encontramos que los sujetos con mejores tiempos de reacción diurnos mostraron una mayor proporción de sueño delta y una mejor capacidad para estimar el tiempo (Jurado et al., 1989b). De nuevo, esto indica la importancia de preservar el delicado ajuste entre los sistemas excitadores e inhibidores que participan en los mecanismos neurofisiológicos que regulan diversos estados neurobiológicos y cognitivos.

Otra vía para modificar el procesamiento temporal de intervalos implica a las prostaglandinas, que la marihuana eleva; ésta, a su vez, distorsiona la percepción del tiempo (Fanjul-Moles et al., 1979); por otra parte, la indometacina disminuye la elevación de las prostaglandinas inducida por la marihuana y abole el efecto de ésta sobre la estimación del tiempo (Pérez-Reyes et al., 1991).

La información anterior cuestiona la participación de la transmisión GABAérgica en las secuelas residuales sobre la estimación del tiempo. No obstante, es posible que el mejoramiento GABAérgico nocturno supuesto en la presente investigación, es insuficiente y de duración limitada para deteriorar el procesamiento temporal. No puede descartarse que dosis más altas o acunulables de los agonistas o moduladores agonistas del GABA_A/BZR puedan trastornar esta capacidad. Otra posibilidad es que el método de reproducción de intervalos no sea el más sensible a la acción de los compuestos.

En un sentido práctico, nuestros hallazgos son relevantes debido a que se han obtenido bajo una condición que se considera terapéuticamente ideal: usar la dosis más baja durante el menor

tiempo posible. Además, esta situación semeja el uso de las sustancias a corto plazo, o aún de manera intermitente, que son más comunes que el uso diario durante un periodo prolongado. No obstante, el significado clínico de nuestros resultados está limitado por el hecho de que nosotros no empleamos pacientes en nuestra muestra, sino voluntarios sanos cuyas necesidades de sueño son diferentes a los de aquéllos. Asimismo, los sujetos fueron varones, y se conoce que las mujeres usan con mayor frecuencia hipnóticos-sedantes que los varones (3.02% vs 2.1%, respectivamente) (Mellinger y Balter, 1982).

b. Patrones EEG

Los resultados obtenidos con el diazepam son contrarios a lo supuesto en las hipótesis I.C.11 y II.C.11, ya que no produce una menor activación EEG ni al compararlo con los otros tratamientos ni con la línea base o el lavado. Asimismo, se confirma que los otros ligandos y el placebo no producen efectos residuales sobre la atención diurna, al compararlos entre sí (hipótesis I.C.12).

No obstante, la situación es diferente en el caso de la hipótesis II.C.12. Esta hipótesis no se confirma en las porciones correspondientes a cada una de las sustancias que se mencionan enseguida, debido a que:

(a) el zolpidem causa un efecto residual parcial al disminuir el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa a la mañana siguiente de su aplicación, cuando se compara con la línea base y el lavado;

(b) se obtuvieron disminuciones en la proporción de bloqueos del ritmo alfa en los grupos tratados con el GABOB y el placebo; y

(c) el GABOB aumenta de manera residual el porcentaje de inducciones del ritmo alfa, en relación con la línea base.

Resumiendo, los tratamientos con uno de los ligandos no benzodiazepínicos (el

zolpidem) y el ligando del receptor GABA causaron sólo un parcial deterioro residual en la activación EEG, evidenciado a través de diferentes transiciones EEG. En un caso, disminuyó la reactividad del ritmo alfa a la estimulación (zolpidem) y en el otro aumentó su producción paradójica por la estimulación (GABOB). Además, la reducción de la reactividad del ritmo alfa a la estimulación en los sujetos que recibieron placebo o GABOB, sugiere que ambos tratamientos facilitan, o por lo menos no interrumpen, un posible proceso de habituación a la situación de prueba.

La evidencia experimental más cercana a nuestro estudio de la acción de las sustancias sobre el EEG proviene del análisis espectral o visual de la actividad electroencefálica continua en sujetos que han recibido BZ y otras sustancias de tipo no benzodiazepínico con efectos similares. El dato más consistente es el incremento de la actividad de alta frecuencia que provocan estos agentes (Gentil Filho, 1980); este efecto paradójico se ha interpretado como un incremento en el nivel de "ruido" neuronal (Van Leeuwen et al., 1995), más que un aumento de la activación relacionado con la actividad EEG rápida. Sin embargo, nuestros datos difieren al respecto, ya que la persistencia del ritmo beta fue de hecho una de las transiciones EEG menos predominante, de manera independiente al tratamiento aplicado. Esta discrepancia puede relacionarse con los diferentes paradigmas experimentales empleados. Por un lado, mientras que en la mayor parte de los estudios donde se ha encontrado un aumento en la actividad beta se analiza el EEG continuo, nosotros sólo investigamos la actividad electroencefálica "peri-evento", en un segmento de 2 segundos que incluye un estímulo imperativo. Por el otro, en el primer tipo de estudios sólo se deja "flotar" al sujeto cuando se registra el EEG, mientras que en nuestro modelo el sujeto se mantiene atento dentro una tarea de desempeño psicomotor, ante lo cual de manera eventual se desarrolla un proceso de habituación a la

estimulación, que pudiera reflejarse en un predominio de la actividad alfa. Además, nuestros sujetos permanecen todo el tiempo con los ojos cerrados, lo cual propicia el predominio de la actividad alfa en el trazo. Estos serían los procesos de habituación que ni el placebo ni el GABOB interrumpen.

Nuestros resultados con el diazepam no reproducen los efectos de este ligando sobre los PEEG observados en otros trabajos (Sierra et al., 1994). En cuanto al tratamiento con zolpidem, la disminución del porcentaje de bloqueos del ritmo alfa podrían interpretarse como una tendencia de los sujetos a quedarse dormidos (Fernández-Guardiola et al., 1965; Gastaut y Bert, 1961). No obstante, su desempeño psicomotor no empeoró, por lo que podrían dissociarse los efectos EEG y las respuestas conductuales bajo el efecto de esta sustancia. No sabemos si esto pueda lograrse al aumentar la dosis o al modificar el esquema de aplicación.

El tratamiento con GABOB fue el único después del cual se observaron cambios residuales tanto EEG como psicomotores: aumentó la proporción de inducciones de alfa por la estimulación, al mismo tiempo que mejoró el tiempo de reacción a la estimulación isócrona y disminuyó las falsas alarmas. Por ello, se comentan enseguida algunas posibles relaciones entre ambos índices.

La inducción del ritmo alfa por la estimulación luminosa puede representar un signo eléctrico de los procesos de inhibición central (Morrel, 1966). Un estado análogo se había ya observado después de 10 minutos de estimulación sensorial intermitente, cuando el nivel de atención ha sufrido un descenso de manera natural (Fernández-Guardiola et al., 1965), y también después de la administración de δ -9-tetrahidrocannabinol (Fanjul-Moles et al., 1979). En trabajos previos encontramos que los sujetos con un mayor tiempo de reacción (sujetos lentos), presentan un mayor número de inducciones del ritmo alfa que los sujetos con tiempos de reacción más breves (sujetos rápidos) (Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1991). El aumento en la proporción de inducciones

del ritmo alfa provocado por el GABOB, semeja a lo observado tras la administración de las BZ (Fernández-Guardiola et al., 1983). Así, se esperaría que la acción agonista directa del GABOB sobre el $GABA_A/BZR$ produjera también un deterioro residual psicomotor. Sin embargo, mejoró el tiempo de reacción y disminuyó los errores de expectación, al reducir la proporción de respuestas predictivas.

La activación EEG pre-estímulo observada durante el alfa paradójico semeja la denominada "desincronización relacionada a eventos" (ERD, del inglés "*event-related desynchronization*") (Pfurtscheller, 1977, 1992; Pfurtscheller y Aranibar, 1977). Se ha supuesto que la ERD cortical surge al perturbar la actividad neural coherente en la banda alfa, y se le relaciona con las operaciones cognitivas asociadas con el desempeño de la tarea, cuando la atención se enfoca sobre el objetivo señalado (Boiten et al., 1992; Sergeant et al., 1987; Van Winsum et al., 1984). En contraparte, la actividad alfa post-estímulo puede corresponder con la "sincronización relacionada a eventos" (ERS), propuesta como el correlato electrofisiológico de las áreas corticales en reposo (Pfurtscheller, 1992), y con un patrón "post-consumatorio" de la respuesta (Fernández-Guardiola et al., 1965).

La actividad alfa inducida por la estimulación luminosa, o alfa paradójico, constituye un EEG inestable que transcurre de un estado extremo (desincronización) a otro (sincronización), de manera instantánea. Se ha propuesto que estos cambios abruptos de la actividad neuroeléctrica parecen representar un "estado subvigilante", donde la actividad cerebral es muy sensible a los estímulos externos e internos (Bente, 1964).

Aunque esta hipótesis rivaliza con la desactivación funcional atribuida al alfa paradójico en las sugerencias iniciales (Fernández-Guardiola et al., 1965; Morrell, 1966), ayudaría a entender la aparente disociación de la actividad eléctrica cerebral y el desempeño psicomotor observado tras la

administración del GABOB. De hecho, aunque tiene un efecto sedante, este compuesto se indica también para el tratamiento de las alteraciones de la concentración y de la atención (Gramon Lab., 1997).

Pueden proponerse otras explicaciones alternativas, no necesariamente excluyentes entre sí. La inducción de alfa paradójico y la atención disminuída se han observado en sujetos libres de cualquier tratamiento farmacológico (Fernández-Guardiola et al., 1965; Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1991; Morrell, 1966). Esta relación también caracteriza los efectos inmediatos de sustancias psicotrópicas (Fanjul-Moles et al., 1979), algunas de las cuales modulan de manera alostérica al GABA_A/BZR (Fernández-Guardiola et al., 1983). En esta tesis, observamos la inducción del ritmo alfa, junto con una mejoría aparentemente paradójica en el desempeño psicomotor, como efecto residual de la modulación directa del GABA_A/BZR con un agonista aplicado la noche anterior a la evaluación psicofisiológica. Por lo tanto, además de las diferencias metodológicas entre los estudios citados y el presente trabajo, pueden referirse a estados neurobiológicos distintos.

Por la consabida relación del ritmo alfa con la vigilia relajada, quizá nuestros sujetos se desempeñaron mejor a consecuencia de los posibles efectos relajantes del GABOB, que aumenta las transiciones hacia tal banda EEG (Vera et al., 1995). Sin embargo, parece amplio el intervalo entre este efecto y el momento de la aplicación de la sustancia, ya que la vida media de eliminación del GABOB puede estar en el rango de unas pocas horas (quizá 3), como se sabe que ocurre en el caso del GHB, una sustancia semejante al GABOB (Roth y Giarmán, 1966)

Si la relación propuesta entre la ERD, la ERS y el desempeño psicomotor es correcta, tal vez una verdadera disociación de la actividad eléctrica cerebral y el desempeño psicomotor sea la que

se observa cuando el alfa paradójico se acompaña de un deterioro del tiempo de reacción. Es probable que en este caso el patrón EEG sea un índice del esfuerzo por parte de los sujetos para contrarrestar la influencia desactivadora de: (a) la fatiga o la monotonía relacionadas con la tarea, o (b) los efectos deletéreos por la modulación agonista del GABA_A/BZR con las BZ. A pesar de las demandas impuestas por las pruebas, la capacidad de los sujetos no sería suficiente para responder de manera óptima a los estímulos, inmediatamente después de los cuales aparece la actividad alfa.

Aunque falta evidencia para determinar si el alfa paradójico se relaciona con un estado óptimo de atención o con uno deficiente, parece claro que el EEG antes y durante la presentación de un estímulo desempeña un papel decisivo para determinar las características de la respuesta motora que éste demanda. Se ha sugerido que la variabilidad de los patrones EEG se relaciona de manera específica con la respuesta, mientras que su potencia espectral depende del medicamento aplicado y de la tarea realizada (Schwartz-Ottersbach y Goldberg, 1986). En los trabajos pioneros ya se había distinguido la atenuación del ritmo alfa con relación al estado funcional. El ritmo alfa podría reemplazarse por ondas lentas de alta amplitud (desactivación) o por ondas rápidas de bajo voltaje (activación). Cuando esta atenuación espontánea se relacionó con los tiempos de reacción, se observó que la activación correspondió con las respuestas más rápidas (Fernández-Guardiola et al., 1968).

c. Activación autoinformada

En el caso del reporte subjetivo acerca de la somnolencia diurna, no se confirmaron las secuelas deletéreas del diazepam que se esperaban de acuerdo con las hipótesis I y H.C.13. En cambio, se reafirmó que ninguno de los otros tratamientos causa un efecto residual temprano sobre esta variable, tal como se planteó en las hipótesis I y H.C.14.

Nuestros resultados no corresponden con los deterioros de la activación autoinformada que se observan dentro de las 2 horas y media (alprazolam), 9 horas y media (alprazolam y diazepam), y 10 horas (flurazepam), posteriores a la aplicación de las BZ (Dement et al., 1991; Karacan et al., 1981; Risby et al., 1989, Roth et al., 1979).

Es probable que la ausencia de efectos sobre esta variable se relacione con los siguientes eventos:

(a) se emplearon dosis nocturnas únicas y muy bajas de los ligandos, insuficientes para afectar la activación subjetivamente evaluada;

(b) la Escala de Somnolencia de Stanford puede ser insensible a efectos mínimos sobre la activación autoinformada;

(c) la muestra estuvo constituida sólo por varones, quienes se sabe que son menos sensibles a los efectos de los psicotrópicos comparados con las mujeres (Palva, 1985; Wilson, 1984; Yonkers et al., 1992).

Ya se había reportado una falta de efectos generalizados de las drogas sobre algunas medidas conductuales, EEG y subjetivas del desempeño diurno (Sierra et al., 1993b), aunque ello no implica que estos factores no estén relacionados. Tales relaciones pueden estimarse mediante técnicas más sensibles, como los potenciales evocados (Kulikowsky et al., 1984; Münte et al., 1984, 1986; Näätänen, 1989; Picton y Hillyard, 1988; Rockstroh et al., 1989, 1991; Zemon et al., 1986), así como con procedimientos estadísticos apropiados, como el análisis de la covarianza. La base probabilística y la elaboración conceptual que de ello se desprenda, permitirían integrar la discusión más allá de las nociones desarrolladas en este apartado, para agregar evidencia a algunas de las hipótesis psicofisiológicas de la activación.

Por último, parece conveniente anotar la utilidad práctica-metodológica de diseños mixtos como el empleado en la presente investigación, ya que permite comparar a grupos semi-independientes entre sí (arreglados en bloques incompletos) y, mediante el mismo procedimiento de recolección de datos y la inclusión de dos medidas adicionales (línea base y lavado), analizar de manera separada a cada grupo como su propio control.

Conclusiones

1. La estructura química de los ligandos no predice a priori sus efectos sobre la cantidad de sueño (excepto para el zopiclon), pero sí permite predecir sus efectos sobre algunos parámetros cualitativos del sueño.
2. La somnolencia nocturna, evidenciada por la fase 1 del sueño, puede servir como un marcador neuroeléctrico de la modulación exógena del GABA_A/BZR.
3. La modulación agonista del GABA_A/BZR (tanto con ligandos benzodiazepínicos como no benzodiazepínicos), disminuye la fase 1 del sueño, mientras que su agonismo directo tiende a aumentarla.
4. Por el contrario, la modulación agonista del GABA_A/BZR (tanto con ligandos benzodiazepínicos como no benzodiazepínicos), participa en la producción de la fase 2 del sueño, mientras que su agonismo directo tiende a disminuirla.
5. La modulación agonista del GABA_A/BZR con un ligando no benzodiazepínico de la familia de las ciclopirrolonas, aumenta los episodios de sueño delta, mientras que con otro no benzodiazepínico (la imidazopiridina), o con la benzodiazepina, o aún el agonismo directo con GABOB, no los modifican.
6. La modulación agonista del GABA_A/BZR con un ligando no benzodiazepina de la familia

de las ciclopirrolonas, parece capaz de facilitar e interrumpir de manera alternada los mecanismos tálamicos de sincronización EEG de los husos de sueño (fase 2) y del sueño delta.

7. La modulación agonista del GABA_A/BZR con un ligando no benzodiazepínico de la familia de las ciclopirrolonas, disminuye el sueño MOR, mientras que la otra no benzodiazepina (la imidazopiridina), o el agonismo directo del GABA_A/BZR con GABOB, sólo tienden a disminuirlo. La modulación agonista del GABA_A/BZR con una benzodiazepina no modifica el sueño MOR.

8. El placebo puede afectar los parámetros cuantitativos del sueño.

9. El EEG previo y concurrente a la presentación de un estímulo que demanda una respuesta motora, desempeña un papel determinante en las características de ésta.

10. El agonismo directo del GABA_A/BZR, con la aplicación nocturna del GABOB, puede combinarse de manera específica con la facilitación de las respuestas motoras que induce la estimulación luminosa periódica, para mejorar el desempeño psicomotor diurno y su correlato EEG.

11. La modulación agonista del GABA_A/BZR con un ligando no benzodiazepínico de la familia de las imidazopiridinas es capaz de disociar las secuelas EEG residuales de los efectos conductuales.

12. El placebo puede facilitar la habituación a una tarea de procesamiento temporal de intervalos fijos de 10 segundos, alargando la reproducción de los mismos.

13. Es posible que el agonismo o la modulación agonista exógena del GABA_A/BZR no esté directamente involucrada en las funciones cognitivas relacionadas con la estimación del tiempo, sino que interactúe con otros sistemas de comunicación interneuronal (como el de la dopamina (D₂), el mediado por los receptores de tipo NMDA y las prostaglandinas).

14. La modulación exógena del GABA_A/BZR no produce secuelas sobre la activación diurna

evaluada subjetivamente.

15. El mejoramiento GABAérgico con dosis nocturnas, bajas y únicas, de ligandos exógenos aplicados a sujetos sanos, tiene un alcance limitado para evaluar los cambios cuantitativos en el sueño, ya que plantea el mejoramiento de un perfil hipnográfico óptimo. Asimismo, es de duración limitada para producir secuelas residuales de consideración sobre las medidas objetivas y subjetivas de la atención diurna.

16. Evaluaciones más sofisticadas de los efectos de los ligandos exógenos podrían descubrir acciones más sutiles del mejoramiento GABAérgico que producen.

17. Algunos de los cambios observados en el sueño nocturno y los efectos residuales sobre la atención diurna mediados por el GABA_A/BZR, dependen de los diferentes sitios activados.

18. Quizá el GABA_A/BZR puede regular de manera homeostática su umbral de funcionamiento en respuesta a su estimulación, interactuando con otros sistemas neurotransmisores y posiblemente con un ligando endógeno del receptor de BZ, cuya actividad intrínseca es controvertible.

19. La estimulación subumbral o supraumbral del GABA_A/BZR, muestra la importancia de preservar el ajuste preciso entre los sistemas neurales excitadores e inhibidores que participan en los mecanismos centrales que regulan diversos estados neurobiológicos y cognitivos.

Referencias bibliográficas

- Adrianov, Q. y Shugalev, N. Interrelations of monoamine and cholinergic brain systems in the regulatory mechanisms of vigilance. En: T. Oniani (ed.), *Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle*. Tbilisi, Metsniereba, 1988: 405-413.
- Aghajanian, G.K. y Vandermaelen, C.P. Specific systems of the reticular core: serotonin. En: V. Mountcastle, F. Plum y N.S.R. Geiger (eds.), *Handbook of Physiology. Section 1. The Nervous System. Vol. IV. Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*. Bethesda, American Physiological Society, 1986: 169-210.
- Alam, N., Kumari, S. y Mallick, B.N. Role of GABA in acetylcholine- induced locus coeruleus mediated increase in REM. *Sleep Res.*, 22: 541, 1993.
- Allain, H., Patat, A., Lieury, A., Le Coz, F., Janus, C., Menard, G. y Gandon, J. Comparative study of the effects of zopiclone (7.5 mg.), zolpidem, flunitrazepam and placebo on nocturnal cognitive performance in healthy subjects, in relation to pharmacokinetics. *Eur. Psychiatry*, 10, suppl. 3: 129-135, 1995.
- Anden, N., Dalen, J. y Johansson, B. Baclofen and lithium in Huntington's Chorea. *Lancet*, 2: 93, 1973.
- Anton-Tay, F. Pineal-brain relationships. En: G. Wolstenholme y J. Knight (eds.), *The Pineal Gland. A Ciba Foundation Symposium* London, Churchill Livingstone, 1971.
- Anton-Tay, F., Diaz, J.L. y Fernández-Guardiola, A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implication. *Life Sci.*, 10: 841-850, 1971.
- Arbilla, S., Depoortere, H., George, P. y Langer, S.Z. Pharmacological profile of the imidazopyridine zolpidem at benzodiazepine receptors and electrocorticogram in rats. *Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol.*, 330: 248-251, 1985.
- Asano, T. y Spector, S. Identification of inosine and hypoxanthine as endogenous ligands for the brain benzodiazepine-binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76: 977-981, 1979.
- Ashton, H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*, 48: 25-40, 1994.
- Aston-Jones, G. y Bloom, F.E. Activity of norepinephrine-containing *locus coeruleus* neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-wake cycle. *J. Neurosci.*, 1: 876-886, 1981.
- Autret, A., Le Bras, H.F., Duvelleroy, H.C., Lucas, B. y de Toffol, B. Les agrypnies. *Neurophysiol. Clin.*, 25: 360-366, 1995.

- Awapara, J., Landau, A.J., Fuerst, R. y Scale, B. Free γ -aminobutyric acid. *Nature (London)*, 178: 1052, 1950.
- Balkin, T., O'Donnell, V., Wesenstein, N. y McCann, U. Comparison of the daytime sleep and performance effects of zolpidem versus triazolam. *Psychopharmacology*, 107: 83-88, 1992.
- Barbaccia, M., Berkovich, A., Guarneri, P. y Slobodyansky, E. DBI (Diazepam Binding Inhibitor): The precursor of a family of endogenous modulators of GABA_A receptor function. History, perspectives, and clinical implications. *Neurochem. Res.*, 15: 161-168, 1990.
- Bateson, A., Harvey, R., Wisden, W., Glencorse, T., Hicks, A., Hunt, S., Barnard, E. y Darlison, M. The chicken GABA_A receptor α subunit: cDNA sequence and localization of the corresponding mRNA. *Mol. Brain Res.*, 9: 333-339, 1991.
- Battaglia, G., Lizier, C., Colacitti, C., Princivalle, A. y Spreafico, R. A reticuloreticular commissural pathway in the rat thalamus. *J. Comp. Neurol.*, 347: 127-138, 1994.
- Baunez, C., Nicoullon, A. y Amalric, M. Dopamine and complex sensorimotor integration: Further studies in a conditioned motor task in the rat. *Neuroscience*, 65: 375-384, 1995.
- Beecher, H.K. The powerful of placebo. *J. Am. Med. Assoc.*, 176: 1102-1110, 1955.
- Beninger, R., Ingles, J., Mackenzie, P., Jhamandas, K. y Boegman, R. Muscimol injections into the nucleus basalis magnocellularis of rats: selective impairment of working memory in the double Y-maze. *Brain Res.*, 597: 66-73, 1992.
- Benke, D., Mertens, S., Trzeciak, A., Gilleßen, D. y Möhler, H. GABA_A receptors display association of γ -subunit with α_1 - and $\beta_{2\gamma}$ subunits. *J. Biol. Chem.*, 266: 4478-4483, 1991.
- Bensimon, G., Foret, J., Warot, D., Lacomblez, L., Thiercelin, J. y Simon, P. Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg., flunitrazepam 2 mg., and placebo. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 30: 463-469, 1990.
- Bente, D. Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilanztonus. En: H. Kranz y K. Heinrich (eds.), *Begleitwirkungen und Misserfolge der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Stuttgart, Thieme, 1964: 13-28.
- Bernheim, J. y Michiels, W. Effets psychophysiques du diazepam (valium) et d'une faible dose d'alcool chez l'homme. *Schwitz. Med. Wochenschr.*, 103: 863-870, 1973.
- Bettendorff, L., Sallanon-Moulin, M., Touret, M., Wins, P., Margineanu, I. y Schoffeniels, E. Paradoxical sleep deprivation increases the content of glutamate and glutamine in rat cerebral cortex. *Sleep*, 19: 65-71, 1996.

- Billiard, M., Besset, A., de Lustrac, C. y Brissaud, L. Dose-response effects of zopiclone on night sleep and on nighttime and daytime functioning. *Sleep*, 10, suppl. 1: 27-34, 1987.
- Björklund, A. y Lindvall, O. Catecholaminergic brain stem regulatory systems. En: V. Mountcastle, F. Plum y N.S.R. Geiger (eds.), *Handbook of Physiology. Section 1. The Nervous System. Vol. IV. Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*. Bethesda, American Physiological Society, 1986: 155-235.
- Blois, R., Gaillard, J.M., Attali, P. y Coquelin, J. Effect of zolpidem on sleep in healthy subjects: a placebo-controlled trial with polysomnographic recordings. *Clin. Ther.*, 15: 797-809, 1993.
- Boiten, F., Sergeant, J. y Geuze, R. Event-related desynchronization: the effects of energetic and computational demands. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 82: 302-309, 1992.
- Bonnet, M.H., Kramer, M. y Roth, T. A dose response study of the hypnotic effectiveness of alprazolam and diazepam in normal subjects. *Psychopharmacology*, 75: 258-261, 1981.
- Borbely, A., Mattmann, P., Loepfe, M., Strauch, I. y Lehmann, D. Effect of benzodiazepines hypnotics on all-night sleep EEG spectra. *Human Neurobiol.*, 4: 189-194, 1985.
- Borenstein, P. y Cujo, P. Influence of barbiturates and benzodiazepines on the sleep EEG. En: Itil, T.M. (ed), *Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 8*. Basel, Karger, 1974: 182-192.
- Bormann, J. y Feigenspan, A. GABA_C receptors. *Trends Neurosci.*, 18: 515-519, 1995.
- Boulenger, J.P., Squillace, K., Simon, P., Herrou, M., Leymarie, P. y Zarifian, E. Buspirone and diazepam: comparison of subjective, psychomotor and biological effects. *Neuropsychobiology*, 22: 83-89, 1989.
- Bowery, N., Price, G., Hudson, A., Hill, D., Wilkin, G. y Tumbull, M. GABA receptor multiplicity. *Neuropharmacology*, 23: 219-231, 1984.
- Braestrup, C., Nielsen, M. y Honor, T. Benzodiazepine receptor ligands with positive and negative efficacy. En: P. Mandel y F. DeFeudis (eds), *CNS Receptors: From Molecular Pharmacology to Behavior*. New York, Raven Press, 1983: 237-245.
- Brecha, N., Stemini, C., Anderson, K., Bhakta, K., Khrestchatisky, M., MacLennan, A., Chiang, M., Olsen, R. y Tobin, A. Differential distribution of GABA_A α_1 , α_2 and α_3 receptor mRNAs in the rat nervous system. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 375.4, 830, 1989.
- Broadhurst, A. y Cushnaghan, R. Residual effects of zopiclone. *Sleep*, 10, suppl. 1: 48-53, 1987.

- Brown, W.A. Placebo as a treatment for depression. *Neuropsychopharmacology*, 10: 265-269, 1994.
- Browning, M., Bureau, M., Barnes, E. y Olsen, R. Protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase phosphorylate the purified GABA_A receptor. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 335.1, 830, 1989.
- Brun, J. P. Zopiclone, a cyclopyrrolone hypnotic: Review of properties. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29: 831-832, 1988.
- Brunner, D.P., Dijk, D.J., Münch, M. y Borbely, A.A. Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. *Psychopharmacology*, 104: 1-5, 1991.
- Buela-Casal, G. *Cronopsicofisiología del ritmo circadiano de activación durante la vigilia*. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 1990.
- Buela-Casal, G. y Caballo, V.E. *Métodos y técnicas de evaluación de los trastornos del sueño y de la activación*. En: G. Buela-Casal y V.E. Caballo (comps.), *Manual de Psicología Clínica Aplicada*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 197-217.
- Buela-Casal, G., García-Cueto, E., Caballo, V. y Sierra, J.C. Assessment of residual effects of diazepam on vigilance and psychophysiological variables. *Med. Sci. Res.*, 20: 315-316, 1992.
- Buffalo, E.A., Gillam, M.P., Allen, R.R. y Paule, M.G. Acute behavioral effects of MK-801 in rhesus monkeys: Assessment using an operant test battery. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 48: 935-940, 1994.
- Bureau, M.H. y Olsen, R.W. GABA_A receptor subtypes: Ligand binding heterogeneity demonstrated by photoaffinity labeling and autoregulation. *J. Neurochem.*, 61: 1479-1491, 1993.
- Busto, U., Kriplan, H., Zawertalio, L. y Sellers, E. Pharmacologic effects and abuse of liability of bretazenil, diazepam and alprazolam in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 55: 451-463, 1994.
- Buzsaki, G., Bickford, R.G., Armstrong, D.M., Ponomareff, G., Chien, K.S., Ruiz, R., Thal, L. y Gage, F.H. Electrical activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience*, 26: 735-744, 1988a.
- Buzsaki, G., Bickford, R.G., Ponomareff, G., Thal, L., Mandel, R. y Gage, F.H. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J. Neurosci.*, 8: 4007-4026, 1988b.
- Cai, Z.J. An integrative analysis to sleep functions. *Behav. Brain Res.*, 69: 187-194, 1995.
- Camacho-Arroyo, I., Alvarado, R., Manjarréz, J. y Tapia, R. Microinjections of muscimol and

- bicuculline into the pontine reticular formation modify the sleep-waking cycle in the rat. *Neurosci. Lett.*, 129: 95-97, 1991.
- Campbell, I.G. y Feinberg, I. NREM delta stimulation following MK-801 is a response of sleep systems. *J. Neurophysiol.*, 76: 3714-3720, 1996.
- Carskadon, M. y Dement, W. Sleep studies on a 90-minute day. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.*, 39: 145-155, 1975.
- Carskadon, M. y Dement, W. Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. *Sleep Res.*, 6: 200, 1977.
- Carskadon, M. y Dement, W. Effects of total sleep loss on sleep tendency. *Percept. Mot. Skills*, 48: 495-506, 1979.
- Castleden, C., Allen, J., Altman, J. y Smith, P. A comparison of oral midazolam, nitrazepam and placebo in young and elderly subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32: 253-257, 1987.
- Clark, C. R., Geffen, G. M. y Geffen, L. B. Catecholamines and attention. II. Pharmacological studies in normal humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 11: 353-364, 1987.
- Cluydts, R., De Roeck, J., Cosyns, P. y Lacante, P. Antagonizing the effects of experimentally induced sleep disturbance in healthy volunteers by lormetazepam and zolpidem. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 15: 132-137, 1995.
- Cobos-Zapáin, G.G., Salado-Castillo, R., Sánchez-Alavéz, M., Quirarte, G.L., Roldán-Roldán, G., Díaz del Guante, M.A. y Prado-Alcalá, R.A. High level of footshock during inhibitory avoidance training prevents amnesia induced by intranigral injection of GABA antagonists. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 65: 202-206, 1996.
- Cocchi, R. A syndrome from a possible GABA deficiency: Clinical-therapeutic report on 15 cases. *Acta Psychiatr. Belg.*, 78: 407-424, 1978.
- Cochran, W. y Cox, G. *Diseños Experimentales*. México, Trillas, 1990.
- Costa, E. y Guidotti, A. Benzodiazepine on trial: A research strategy for their rehabilitation. *Trends Neurosci.*, 17: 192-200, 1996.
- Coyle, J.T., Price, D.L., y DeLong, M.R. Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219: 1184-1190, 1983.
- Cramer, H., Rudolph, J., Consbruch, V. y Kandel, K. On the effects of melatonin on sleep and behavior in man. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 11: 187-191, 1974.

- Church, M., March, J., Hibi, S., Benson, K., Cavness, C. y Feinberg, I. Changes in frequency and amplitude of delta activity during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 39: 1-7, 1975.
- Darragh, A., Lambe, R., Brick, J. y Wilson, W. Reversal of benzodiazepine-induced sedation by intravenous Ro 15-1788. *Lancet*, 2: 1042, 1981a.
- Darragh, A., Lambe, R., Scully, M., Brick, J., O'Boyle, C. y Wilson, W. Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet*, 2: 8-10, 1981b.
- Davies, P.A., Kirkness, E.F. y Hales, T.G. The GABA_A α subunit is functionally different from the GABA_A γ 2 subunit. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 23: 52.8, 113, 1997.
- Declerck, A.C. y Bisslerbe, J.C. Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *Eur. Psychiatry*, 10, suppl. 3: 1-6, 1995.
- Declerck, A.C., Ruwe, F., Kho, L., Vermeeren, A. y O'Hanlon, J. How useful are polysomnographic parameters to evaluate the differences between hypnotics. 1st. Conference-Congress of European Sleep Research Society, Strasbourg, France, 1990.
- Declerck, A.C., Ruwe, F., O'Hanlon, J.F., Vermeeren, A. y Wauquier, A. Effects of zolpidem and flunitrazepam on nocturnal sleep of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacology*, 109: 254, 1992.
- Dehlin, O., Rundgren, A. y Borjeson, L. Zopiclone to geriatric patients. A parallel double-blind dose-response clinical trial of zopiclone as a hypnotic to geriatric patients. A study in geriatric hospital. *Pharmacology*, 27, suppl. 2: 173-178, 1983.
- De Fiebre, C.M., Marley, R.J., Miner, L.L. De Fiebre, N.E.C., Wehner, J.M. y Collins, A.C. Classical genetic analyses of responses to sedative-hypnotic drugs in crosses derived from long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 16: 511-521, 1992.
- De la Fuente, J.R. Algunos aspectos sobre farmacocinecia y mecanismos de acción de los tranquilizantes. *Salud Mental*, 4: 28-32, 1981.
- De la Fuente, J.R. Psicofármacos en medicina interna. II Tranquilizantes. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)*, 35: 315-325, 1983.
- De Keyser, J., Herregodts, P. y Ebinger, G. The mesencephalic dopamine neuron system. *Neurology*, 40: 1660-1662, 1990.
- Dement, W., Seidel, W., Cohen, S., Bayley, R., Rountree, M. y Yost, D. Effects of alprazolam, buspirone and diazepam on daytime sedation and performance. *Drug Invest.*, 3: 148-156, 1991.

- Díaz del Guante, M.A., Carbonell-Hernández, C., Quirarte, G.L., Cruz-Morales, S.E., Rivas-Arancibia, S. y Prado-Alcalá, R.A. Intrastratial injection of choline accelerates the acquisition of positively rewarded behaviors. *Brain Res. Bull.*, 30: 671-675, 1993.
- Díaz del Guante, M.A., Cruz-Morales, S.E. y Prado-Alcalá, R.A. Time-dependent effects of cholinergic blockade of the striatum on memory. *Neurosci. Lett.*, 122: 79-82, 1991.
- Dobrilla, G. Placebo and placebo effect, general aspects and extent of the problem. *Scand. J. Psychol.*, 28: 11-16, 1987.
- Dudchenko, P. y Sarter, M. GABAergic control of basal forebrain cholinergic neurons and memory. *Behav. Brain Res.*, 42: 33-41, 1991.
- Duka, T., Goerke, D., Dorow, R., Holler, L. y Fichte, K. Human studies on the benzodiazepine receptor antagonist β -carboline ZK 93 426: antagonism of lormetazepam's psychotropic effects. *Psychopharmacology*, 95: 463-471, 1988.
- Duka, T., Goerke, D. y Fichte, K. Effects of ZK93426, a β -carboline benzodiazepine receptor antagonist on night sleep pattern in healthy male volunteers. *Psychopharmacology*, 117: 178-185, 1995.
- Duka, T., Stephens, D.N., Krause, W. y Dorow, R. Human studies on the benzodiazepine receptor antagonist β -carboline ZK 93 426: Preliminary observations on psychotropic activity. *Psychopharmacology*, 93: 421-427, 1987.
- Durán-Arévalo, M., Cruz-Morales, S.E. y Prado-Alcalá, R.A. Is acetylcholine involved in memory consolidation of over-reinforced learning?. *Brain Res. Bull.*, 24: 725-727, 1990.
- Dzolfic, M y Godschalk, M. The role of different dopamine receptors in electrophysiological alertness. *Waking and Sleeping*, 2: 153-155, 1978.
- Eccles, J.C. *The Physiology of Synapses*. Berlín, Springer-Verlag, 1964.
- Eccles, J.C. Postsynaptic inhibition in the central nervous system. En: G. Quarton, T. Melnechuk y F. Schmitt (comps.), *The Neurosciences - A Study Program*. New York, Rockefeller University Press, 1967: 408-427.
- Edwards, A.L. *Experimental Design in Psychological Research*. New York, Holt, Rinehart & Winston, 1972.
- Ehlert, F. "Inverse agonists", cooperativity and drug action at benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 7: 28-32, 1986.

- Engen, T. Psychophysics. I. Discrimination and detection. En: J.W. Kling y L.A. Riggs (eds.), *Experimental Psychology*. New York, Holt, Rinehart & Winston, 1971: 11-46.
- Emrich, H., Sonderegger, P. y Mai, N. Action of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in humans after sleep withdrawal. *Neurosci. Lett.*, 47: 369-373, 1984.
- Enero, M. A., Solignac, D. y Apud, J. A. Studies on the GABAergic system in cardiovascular control in normotensive and in sinoaortic denervated rats. *Clin. Exp. Hypertens., Part A Theory Pract.*, 10, suppl. 1: 331-337, 1988.
- Enna, S., Stern, L., Wastek, G. y Yamamura, H. Neurobiology and pharmacology of Huntington's disease. *Life Sci.*, 20: 205-212, 1977.
- Enna, S. GABA and neuropsychiatric disorders. *J. Can. Sci. Neurol.*, 7: 257-259, 1980.
- Evoniuk, G. y Skolnick, P. Anion regulation of agonist and inverse agonist binding to benzodiazepine receptors. *J. Neurochem.*, 51: 1169-1175, 1988.
- Eysenck, M. W. *Attention and Arousal*. New York, Springer, 1982.
- Fanjul-Moles, M.L., Fernández-Guardiola, A., Salgado, A. y Ayala, F. Efecto del delta-9-tetra-hidrocannabinol en la atención del ser humano. *Cuadernos Científicos CEMESAM*, 10: 99-116, 1979.
- Farrant, M., Gibbs, T. y Farb, D. Molecular and cellular mechanisms of GABA/Benzodiazepine-Receptor regulation: Electrophysiological and biochemical studies. *Neurochem. Res.*, 15: 175-191, 1990.
- Fawcett, J. y Kravitz, H. Alprazolam: pharmacokinetics, clinical efficacy and mechanism of action. *Pharmacotherapy*, 2: 243-254, 1982.
- Feinberg, I. y Campbell, I.G. Coadministered pentobarbital anesthesia postpones but does not block the motor and sleep EEG responses to MK-801. *Life Sci.*, 60: PL 217-222, 1997.
- Feinberg, I., Fein, G., Walker, J., Price, I. y Floyd, T. Flurazepam effects on slow wave sleep: stage 4 suppressed but number of delta waves constant. *Science*, 198: 847-848, 1977.
- Fernández-Guardiola, A. y Anton-Tay, F. Modulation of subcortical inhibitory mechanisms of melatonin. *Adv. Behav. Biol.*, 10: 273-287, 1974.
- Fernández-Guardiola, A., Ayala, F. y Kornhauser, S. EEG, heart rate and reaction time in humans: Effects of variable vs. fixed interval repetitive stimuli. *Physiol. Behav.*, 3: 231-240, 1968.

- Fernández-Guardiola, A., Fanjul-Moles, M.L., Ayala, F. y Salgado, A. The relation of EEG changes to reaction time and heart rate during a vigilance task. *Bol. Inst. Méd. Biol. Méx.*, 27: 101-108, 1971.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L., Salin, P.R. y Aguilar-Jiménez, E. Valoración de los estados de atención y somnolencia mediante una prueba psicofisiológica de tiempo de reacción y estimación del tiempo en el ser humano: efectos de fármacos psicotrópicos. *Compend. Invest. Clin. Latinoamer.*, 2: 55-63, 1983.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L. y Solís, H. Efecto del triazolam durante una prueba poligráfica y conductual de vigilancia. *Rev. Med. (Méx.)*, 57: 76-85, 1978.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L. y Solís, H. The effect of triazolam on insomniac patients using a laboratory sleep evaluation. *Curr. Ther. Res.*, 29: 950-958, 1981.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J.L. y Aguilar-Jiménez, E. Evaluation of the attention and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man: effects of psychotropic drugs. *Curr. Ther. Res.*, 35: 1000-1009, 1984.
- Fernández-Guardiola, A., Lerdo de Tejada, A., Contreras, C.M. Salgado, A. y Ayala, F. Polygraphic study in man to differentiate sleep-inducing action of hypnotics. *Psychopharmacology (Berl.)*, 26: 285-295, 1972.
- Fernández-Guardiola, A., Mejía-Bejarano, C., Roldán, E. y Berman, D. EEG and reaction time changes during intermittent sensory stimulation in humans. *Bol. Inst. Estud. Méd. Biol.*, 23: 101-143, 1965.
- Fernández-Guardiola, A., Salgado, A., Landaruzi, M. y Ayala, F. Estudio poligráfico del efecto de fármacos tranquilizantes (clobazam y diazepam) en humanos, durante una tarea de monitoreo. *Invest. Méd. Inter. (Méx.)*, 2: 240-245, 1975.
- Ferrillo, F., Balestra, V., Carta, F., Nuvoli, G., Pintus, C. y Rosadini, G. Comparison between the central effects of camazepam and temazepam. Computerized analysis of sleep recordings. *Neuropsychobiology*, 11: 72-76, 1984.
- Fioretti, P., Melis, G. B., Paoletti, A. M., Parodo, G., Caminiti, E., Corsini, G. U. y Martini, L. γ -amino- β -hydroxy-butyric acid stimulates prolactin and growth hormone release in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 1336-1340, 1978.
- Fisher, C., Kahn, E., Edwards, A. y Davis, D. A psychophysiological study of nightmares and night terrors. II. The suppression of stage 4 night terrors with diazepam. *Arch. Gen. Psychiatry*, 28: 252-259, 1973.

- Foote, S. L. Extrathalamic modulation of cortical function. *Ann. Rev. Neurosci.*, 10: 67-95, 1987.
- Frederick, D., Gillam, M., Allen, R. y Paule, M. Acute effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on several complex brain functions in monkeys. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 301-307, 1995a.
- Frederick, D.L., Gillam, M.P., Allen, R.R. y Paule, M.G. Acute behavioral effects of phencyclidine on rhesus monkey performance in an operant test battery. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51: 789-797, 1995b.
- Freixa i Baqué, E. Sueño y actividad electrodérmica. En: G. Buéla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 221-227.
- Frey, H.-H., Popp, C. y Lüscher, W. Influence of inhibitors of the high affinity GABA uptake on seizure thresholds in mice. *Neuropharmacology*, 18: 581-590, 1979.
- Friedman, A. y Piepho, R. Effect of photoperiod reversal on twenty-four hour patterns for GABA levels in rat brain. *Int. J. Chronobiol.*, 5: 445-458, 1978.
- Fryer, R., Cook, C., Gilman, N. y Walser, A. Conformational shifts at the benzodiazepine receptor related to the binding of agonists, antagonists and inverse agonists. *Life Sci.*, 39: 1947-1957, 1986.
- Gaillard, J.M. Sommeil et psychotropes. *J. Pharmacol. (Paris)*, 15: 389-399, 1984.
- Gaillard, J.M. y Blois, R. Sleep pharmacology of typical and atypical ligands of benzodiazepine receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29: 799-801, 1988.
- Gallager, D.W., Malcolm, A.B., Anderson, S.A. y Gonsalves, S.F. Continuous release of diazepam: electrophysiological, biochemical and behavioral consequences. *Brain Res.*, 343: 26-36, 1985.
- Gambarana, C., Pittman, R., Ordway, R. y Siegel, R. Ontogeny of the GABA_A/Benzodiazepine receptor complex in the rat brain: localization of $\alpha 1$ -subunit mRNA and ligand binding sites. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 335.7, 831, 1989.
- Garrett, K., Duman, R., Saito, N., Blume, A., Vitek, M. y Tallman, J. Isolation of a cDNA cloned for the α subunit of the human GABA_A receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 156: 1039-1045, 1988.
- Gastaut, H. y Bert, J. Electroencephalographic detection of sleep induced by repetitive sensory stimuli. En: G.E.W. Wolstenholme (comp.), *The nature of sleep*. Londres, Churchill, 1961.

- Gath, I., Bar-On, E., Rogowski, Z. y Bental, E. Computerized analysis of sleep recording applied to drug evaluation: midazolam in normal subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 29: 533-541, 1981.
- Gentil Filho, V. The psychophysiological effects of benzodiazepines. En: R.G. Priest, U. Vianna Filho, R. Amrein y M. Skreta (comps.), *Benzodiazepines: Today and Tomorrow*. Baltimore, Univeristy Park Press, 1980.
- Gibbons, F.X. y Hormuth, S.E. Motivational factors in placebo responsivity. *Psychopharmacol. Bull.*, 17: 77-79, 1981.
- Givens, B. y Olton, D. Local modulation of basal forebrain: effects on working and reference memory. *J. neurosci.*, 14: 3578-3587, 1994.
- Goa, K. y Heel, R. Zopiclone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*, 32: 48-65, 1986.
- Goldberg, M.E. y Wurtz, R. H. Activity of superior colliculus in behaving monkeys. II. Effect of attention on neural response. *J. Neurophysiol.*, 35: 560-574, 1972.
- Goldstein, R. A GABAergic habenulo-raphe pathway mediation of the hypnogenic effects of vasotocin in cat. *Neuroscience*, 10: 941-945, 1983.
- Golombek, D.A., Pevet, P. y Cardinali, D. P. Melatonin effects on behavior: Possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 20: 403-412, 1996.
- Golombok, S., Moodley, P. y Lader, M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychosom. Med.*, 18: 365-374, 1988.
- Gorenstein, C., Bernik, M. y Pompeia, S. Differential acute psychomotor and cognitive effects of diazepam on long-term benzodiazepine users. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 9: 145-153, 1994.
- Gramon, Laboratorios Ferrero S.C.S., Farmacia Manes. La Plata, Buenos Aires, Argentina. Banco de Servicios de Salud, Internet, 1997.
- Greenblatt, D., Harmatz, J., Shapiro, L., Engelhardt, N., Gouthro, T. y Shader, R. Sensitivity to triazolam in the elderly. *New England J. Med.*, 324: 1691-1698, 1991.
- Griazude, M., Chen, E. y Radulovacki, M. Effects of diazepam on sleep, temperature, 5-hydroxyindolacetic and homovanillic acid in cisternal cerebrospinal fluid of cats. *Pharmacology*, 19: 149-155, 1979.
- Groenewegen, H. J. y Berendse, H. W. The specificity of the "non-specific" midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci.*, 17: 52-57, 1994.

- Groll, E. Zentralnervöse und periphere Aktivierungsvariable bei Vigilanzleistungen. *Z. exp. Angew. Psychol.*, 13: 248-264, 1966.
- Guerra, D., Porta, M. y Cami, J. La relevancia clínica del efecto placebo. *Med. Int.*, 1: 17-23, 1986.
- Guidotti, A., Corda, M., Wise, B., Vaccarino, F. y Costa, E. GABAergic synapses. Supramolecular organization and biochemical regulation. *Neuropharmacology*, 22: 1471-1479, 1983.
- Guidotti, A., Konkel, D., Ebstein, B., Corda, M., Wise, B., Krutzsch, H., Meek, J. y Costa, E. Isolation, characterization and purification to homogeneity of a rat brain protein (GABA-modulin). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 79: 6084-6088, 1982.
- Guieu, J. D., Derambure, P. H., Dujardin, K., Sediri, H., Jacquesson, J. M. y La Giclais, B. Effects of a simple dose of zolpidem, zopiclone, flunitrazepam and placebo on sleep EEG microstructure. *J. Sleep Res.*, 5, suppl. 1: 161, 1996.
- Guzmán, F., Cain, M., Larscheid, P., Hagen, T., Cook, J.M., Schweri, M., Skolnick, P. y Paul, S.M. Biomimetic approach to potential benzodiazepine receptor agonists and antagonists. *J. Med. Chem.*, 27: 564-570, 1984.
- Gyenes, M., Farrant, M y Farb, D. "Run-down" of GABA_A receptor function during whole-cell recording: a possible role for phosphorylation. *Mol. Pharmacol.*, 34: 719-723, 1988.
- Haefely, W. Central action of benzodiazepines: General introduction. *Brit. J. Psychiat.*, 133: 231-238, 1978.
- Haefely, W. Structure and function of benzodiazepine receptor. *Chimia*, 41: 389-396, 1987.
- Haefely, W. Endogenous ligands of the benzodiazepine receptor. *Pharmacopsychiat.*, 21: 43-46, 1988a.
- Haefely, W. Partial agonists of the benzodiazepine receptor: from animal data to results in patients. En: G. Biggio y E. Costa (eds). *Chloride Channels and Their Modulation by Neurotransmitters and Drugs*. New York, Raven Press, 1988b: 275-292.
- Haefely, W. Benzodiazepines. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 26: 262-272, 1988c.
- Haefely, W. Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci*, 238: 294-301, 1989a.
- Haefely, W. Pharmacology of the allosteric modulation of GABA_A receptors by benzodiazepine receptor ligands. En: E. A. Barnard y E. Costa (eds), *Allosteric Modulation of Amino Acid Receptors: Therapeutic Implications*. New York, Raven Press, 1989b: 47-69.

- Haefely, W. The GABA-Benzodiazepine interaction fifteen years later. *Neurochem. Res.*, 15: 169-174, 1990a.
- Haefely, W. Benzodiazepine receptor and ligands: structural and functional differences. En: I. Hindmarch, G. Beaumont, S. Brandon y B. E. Leonard (eds), *Benzodiazepines: Current Concepts*. John Wiley & Sons, 1990b: 1-18.
- Hantraye, P., Brouillet, E., Chavoix, C., Guibert, B., De la Sayette, V., Naquet, R. y Maziere, M. Etude des sites de liasion spécifiques des benzodiazepines par tomographie par emission de positrons chez le babouin (*Papio papio*) vivant. *Thérapie*, 42: 493-498, 1987.
- Harrison, N. y Lambert, N. The effects of protein kinase activators on GABA_A receptor function in cultured rat hippocampal neurons. *J. Physiol. (Lond.)*, 412: 17P, 1989.
- Hartmann, E.L. *The Functions of Sleep*. New Haven, Yale University Press, 1973.
- Hartse, K., Roth, T. y Zorick, F. Daytime sleepiness and daytime wakefulness: the effect of instruction. *Sleep*, 5: 107-118, 1982.
- Hata, T., Kita, T. y Nishimura, Y. [Effects of neurotrophin and other drugs on EEG alterations in SART-stressed (repeated cold-stressed) rats]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 91: 163-171, 1988.
- Hawkins, M., Pan, W., Stefanovich, P. y Radulovacki, M. Desensitization of adenosine A₁ receptors in the striatum of the rat following chronic treatment with diazepam. *Neuropharmacology*, 27: 1131-1140, 1988.
- Head, H. Vigilance: a physiological state of nervous system. *Br. J. Psychol.*, 14: 126, 1923.
- Heninger, C., Saito, N., Tallman, J., Duman, R., Garrett, K., Vitek, M. y Gallager, D. Effects of continous diazepam administration on GABA_A subunit mRNA in rat brain. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 335.11, 1989.
- Hernández-Peón, R. Central neuro-humoral transmission in sleep and wakefulness. En: A. Akert, C. Bally y J. Shade (eds), *Sleep Mechanisms: Progress in Brain Research*. Amsterdam, Elsevier, 1965, 18: 96-117.
- Herrmann, W., Kubicki, S. y Wober, W. Zolpidem: a four-week pilot polysomnographic study in patients with chronic sleep disturbances. En: J.P. Sauvanet, S.Z. Langer y P.L. Morselli (eds), *Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach*. New York, Raven Press, 1988: 261-278.
- Herrmann, W., Zander, K., Kubicki, S. y Rochmel, J. Fractioned 2-hour period and REM cycle analysis of the controlled efficacy of zolpidem in chronic insomniacs. *Biol. Psychiatry*, 29:

517S, 1991.

Herz, A. Über die Wirkung von Scopolamin und ähnlichen Substanzen auf bedingte Reaktionen. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 236: 110-112, 1959.

Herzhaft, G. Effect of placebo. *Encephale*, 58: 480-502, 1963.

Heuschneider, G. y Schwartz, R. cAMP and forskolin decrease γ -aminobutyric acid-gated chloride flux in rat brain synaptoneurosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 2938-2942, 1989.

Hindmarch, J., Haller, J., Sherwood, N. y Kerr, J. Comparison of five anxiolytic benzodiazepines on measures of psychomotor performance and sleep. *Neuropsychobiology*, 24: 84-89, 1990.

Hishikawa, Y., Cramer, H. y Kuhlo, W. Melatonin induced sleep in young chickens. A behavioral and electrographic study. *Exp. Brain Res.*, 7: 84-94, 1969.

Hobson, A. y McCarley, R. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 189: 55-58, 1975.

Hobson, A. y Steriade, M. Neuronal basis of behavioral state control. En: V. Mountcastle, F. Plum y N.S.R. Geiger (eds.), *Handbook of Physiology. Section 1. The Nervous System. Vol. IV. Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*. Bethesda, American Physiological Society, 1986: 701-823.

Hoddes, E., Dement, W. y Zarcone, V. The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology*, 9: 150, 1972.

Hoepfner, J., Garron, D. y Cartwright, R. Self-reported sleep disorder symptoms in epilepsy. *Epilepsia*, 25: 434-437, 1984.

Holley, L.E., Turchi, J., Apple, C. y Sarter, M. Dissociation between the attentional effects of infusions of a benzodiazepine receptor agonist and an inverse agonist into the basal forebrain. *Psychopharmacology*, 120: 99-108, 1995.

Holmes, S. y Dugden, D. Effects of melatonin on sleep and neurochemistry in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 76: 95-101, 1982.

Hommer, D., Wingartner, H. y Breier, A. Dissociation of benzodiazepine-induced amnesia from sedation by flumazenil pretreatment. *Psychopharmacology*, 112: 455-460, 1993.

Hori, T. Registros fisiológicos en el estado hipnagógico. En: G. Buéla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 207-219.

- Home, J. A. y Ostberg, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.*, 4: 97-100, 1977.
- Introvini-Collison, I., Dalmaz, C. y McGaugh, J.L. Amygdala β -noradrenergic influences on memory storage involve cholinergic activation. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 65: 57-64, 1996.
- Italmex, . Laboratorios. México.
- Itil, T.M., Saletu, B. y Marasa, J. Digital computer analyzed sleep electroencephalogram (sleep prints) in predicting anxiolytic properties of clorazepate dipotassium (tranxene). *Curr. Ther. Res.*, 14: 415-427, 1972.
- Jasper, H. The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 10: 371-375, 1958.
- Jasper, H., Kahn, R. y Elliot, K. Amino acids released from the cerebral cortex in relation to its state of activation. *Science*, 147: 1448-1449, 1965.
- Jasper, H. y Koyama, I. Rate of release of amino acids from cerebral cortex in cat as affected by brainstem and thalamic stimulation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47: 889-905, 1969.
- Jobert, M., Poiseau, E., Jähnig, P., Schulz, H. y Kubicki, S. Patterns recognition by matched filtering: an analysis of sleep spindle and K-complex density under the influence of lormetazepam and zopiclone. *Pharmacoelectroenceph.*, 26: 100-107, 1992.
- Johns, M. Sleep and hypnotic drugs. *Drugs*, 9: 448-478, 1975.
- Johns, M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14: 540-545, 1991.
- Johnson, L.C. y Spinweber, C.L. Benzodiazepine activity: the sleep electroencephalogram and daytime performance. *Clin. Neuropharmacol.*, 8, suppl. 1: 101-111, 1985.
- Jones, B. E. The role of noradrenergic coeruleus neurons and neighboring cholinergic neurons of the pontomesencephalic tegmentum in sleep-wake states. *Prog. Brain Res.*, 88: 533-543, 1991a.
- Jones, B. E. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 40: 637-656, 1991b.
- Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. En: M. Jouvet y G. Moruzzi. *Neurophysiology and Neurochemistry of Sleep and Wakefulness*. New York, Heidelberg, 1972. 167-307.

- Jouvet, M. The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. En: O. Petre-Quadens y J. Schlag (eds), *Basic Sleep Mechanisms*. New York, Academic Press, 1974: 207-232.
- Jovanovic, V.J. y Dreyfus, J.F. Polygraphical sleep recordings in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology*, 27, suppl. 2: 136-145, 1983.
- Juhász, G., Emri, Z., Kekesi, K. y Pungor, K. Local perfusion of the thalamus with GABA increases sleep and induces long-lasting inhibition of somatosensory event-related potentials in cats. *Neurosci. Lett.*, 103: 229-233, 1989.
- Juhász, G., Emri, Z., Kekesi, K., Salfay, O. y Crunelli, V. Blockade of thalamic GABA_B receptors decreases EEG synchronization. *Neurosci. Lett.*, 172: 155-158, 1994.
- Juhász, G., Kekesi, K., Emri, Z., Ujjaszi, J., Krosgaard-Larsen, P. y Schousboe, A. Sleep promoting effect of a putative glial γ -aminobutyric acid uptake blocker applied in the thalamus of cats. *Eur. J. Pharmacol.*, 209: 131-133, 1991.
- Jurado, J.L. y Fernández-Guardiola, A. Acción de las benzodiazepinas sobre el sueño y la atención en humanos. En: G. Bucla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 393-402.
- Jurado, J.L., Fernández-Mas, R. y Fernández-Guardiola, A. Effects of 1 week administration of two benzodiazepines on the sleep and early daytime performance of normal subjects. *Psychopharmacology*, 99: 91-93, 1989a.
- Jurado, J.L., Luna-Villegas, G. y Bucla-Casal, G. Normal human subjects with slow reaction times and larger time estimations after waking have diminished delta sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 3: 124-128, 1989b.
- Kahneman, D. *Attention and Effort*. New Jersey, Prentice-Hall, 1973.
- Kales, A., Kales, J., Bixler, E. y Scharf, M. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged-use flurazepam and pentobarbital. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18: 356-363, 1975.
- Kales, A., Kales, J., Bixler, E., Scharf, M. y Russek, E. Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate term effectiveness. *J. Clin. Pharm.*, 16: 399-406, 1976.
- Kales, A. y Scharf, M.B. Sleep laboratory and clinical studies of the effects of benzodiazepines on sleep: flurazepam, diazepam, chlordiazepoxide, and RO5-4200. En: S. Garattini, E. Mussini, L.O. Randall (eds), *The Benzodiazepines*. New York, Raven Press, 1973: 577-598.
- Kales, A., Soldatos, C., Bixler, E., Kales, J. y Vela-Bueno, A. Diazepam: effects on sleep and

- withdrawal phenomena. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8: 340-345, 1988.
- Kales, A., Vgontzas, A y Bixler, E. Hypnotic drugs. En: A. Kales (ed), *Pharmacology of Sleep*. Berlin, Springer-Verlag, 1995: 345-385.
- Kanno, O., Watanabe, H. y Kazamatsuri, H. Effects of zopiclone, flunitrazepam, triazolam and levopromazine on the transient change in sleep-wake schedule: polygraphic study, and the evaluation of sleep and daytime condition. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 17: 229-239, 1993.
- Karacan, I., Orr, W., Roth, T., Kraner, M., Thomby, J., Bingham, S. y Kay, D. Dose-related effects of flurazepam on human sleep-waking patterns. *Psychopharmacology*, 73: 332-339, 1981.
- Kaur, S., Saxena, R.N. y Mallick, B.N. GABA release in locus coeruleus regulates spontaneous rapid eye movement sleep by acting on GABA_A receptors in freely moving rats. *Neurosci. Lett.*, 223: 105-108, 1997.
- Kellaway, P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia*, 26: S15-S30, 1985.
- Kirk, R. *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. California, Brooks/Cole, 1968.
- Kirkness, E., Bovenkerk, C., Ueda, T. y Turner, A. Phosphorylation of γ -aminobutyrate (GABA)/benzodiazepine receptors by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Biochem. J.*, 259: 613-616, 1989.
- Kitahama, K., Sallanon, M., Okamura, H., Geffard, M. y Jouvet, M. Cellules présentant une immunoréactivité au GABA dans l'hypothalamus du chat. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 308: 507-511, 1989.
- Koelega, H. Benzodiazepines and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology*, 98:145-156, 1989.
- Koshorek, G., Roehrs, T., Sicklesteel, L., Merlotti, L., Russo, L. y Roth, T. Dose effects of zolpidem on transient insomnia. *Sleep Res.*, 17: 47, 1988.
- Krestchatsky, M., MacLennan, A., Chiang, M.-Y., Xu, W., Jackson, M., Brecha, N., Sternini, C., Olsen, R. y Tobin, A. A novel α subunit in rat brain GABA_A receptors. *Neuron*, 3: 745-753, 1989.
- Krnjevic, K. Effects of drugs on inhibitory synapses. *Advances in Cytopharmacology*, Vol. 1. First International Symposium on Cell Biology and Cytopharmacology. New York, Raven Press, 1971: 419-426.

- Krogsgaard-Larsen, P. γ -Aminobutyric acid agonists, antagonists, and uptake inhibitors. Design and therapeutic aspects. *J. Med. Chem.*, 24: 1377-1383, 1981.
- Kronholm, E. y Hyypa, M. Age-related sleep habits and retirement. *Ann. Clin. Res.*, 17: 257-264, 1985.
- Kryger, M.H., Steljes, D., Pouliot, Z., Neufeld, H. y Odynski, T. Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: Experience with zolpidem. *Sleep*, 14: 399-407, 1991.
- Kulikowsky, J., McGilone, F., Kranda, K. y Ott, H. Are the amplitudes of visual evoked potentials sensitive indices of hangover effects after repeated doses of benzodiazepines?. En: J. Hindmarch, H. Ott y T. Roth (eds). *Sleep, Benzodiazepines and Performance*. Berlin, Springer, 1984: 154-164.
- Kummer, J., Guendel, L., Linden, J., Eich, F. X., Attali, P., Coquelin, J. P. y Kyrcin, H. J. Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric in-patients with insomnia. *J. Inter. Med. Res.*, 21: 171-184, 1993.
- Kummer, J. y Zander, K. J. Polysomnographic profile of long-term efficacy of zolpidem and after withdrawal in elderly psychiatric inpatients with severe insomnia. *Biol. Psychiatry*, 29: 517S, 1991.
- Kuriyama, K. y Sze, P. Blood-brain barrier to ^3H - γ -aminobutyric acid in normal and amino oxyacetic acid-treated animals. *Neuropharmacology*, 10: 103-108, 1971.
- Kurtz, D., Fillius, B., Boningen, C., Sauvanet, J.P., Thiercelin, J. y Thenot, J. Effect of zolpidem on the sleep of healthy elderly subjects: polysomnographic recording assessment and pharmacokinetics. En: J.P. Sauvanet, S.Z. Langer y P.L. Morselli (eds), *Imidazopyridines in sleep disorders: a novel experimental and therapeutic approach*. New York, Raven Press, 1988: 382-469.
- Lachaux, B. y Lemoine, P. *Placebo. Un medicamento que busca la verdad*. Madrid, McGraw-Hill, 1989.
- Lader, M. y Denney, S. A double-blind study to establish the residual effect of zopiclone on performance in healthy volunteers. *Pharmacology*, 27, suppl. 29: 98-108, 1983.
- Lancel, M., Crönlein, T. A. M. y Faulhaber, J. Role of GABA_A receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology*, 15: 63-74, 1996.
- Lancel, M., Crönlein, T.A.M., Müller-Preuss, P. y Holsboer, F. Pregnenolone enhances EEG delta activity during non-rapid eye movement sleep in the rat, in contrast to midazolam. *Brain Res.*

646: 85-94, 1994.

- Lancel, M. y Faulhaber, J. The GABA_A agonist THIP (gaboxadol) increases non-REM sleep and enhances delta activity in the rat. *Neuroreport*, 7: 2241-2245, 1996.
- Lancel, M., Faulhaber, J. y Steiger, A. The influence of the selective GABA_A agonist THIP on sleep in rats and humans. *Sleep Res.*, 26: 21, 1997a.
- Lancel, M., Faulhaber, J., Schiffelholz, T., Mathias, S. y Deisz, R. A. Muscimol and midazolam do not potentiate each other's effects on sleep EEG in the rat. *J. Neurophysiol.*, 77: 3, 1977b.
- Lancry, A. Une nouvelle échelle de vigilance auto-estimée: The Ratio Alertness Scale. *Trav. Hum.*, 3: 231-248, 1989.
- Langer, S.Z. y Arbillia, S. Complexities of central and peripheral benzodiazepines receptors: A proposal for a new receptor nomenclature. 5th International Congress of Sleep Research, Copenhagen, 1987.
- Lavie, P. Intrinsic effects of the benzodiazepine receptor antagonist RO 15-1788 in sleepy and alert subjects. *Int. J. Neurosci.*, 46: 131-137, 1989.
- Lavoisy, J., Zivkovic, B., Benavides, J., Perrault, G. H. y Robert, P. Apport du zolpidem dans la prise en charge des troubles du sommeil. *Encephale*, 18: 379-392, 1992.
- Laurian, S., Gaillard, J.M., Le, P. y Schöpf, J. Effects of a benzodiazepine antagonist on the diazepam-induced electrical brain activity modifications. *Neuropsychobiology*, 11: 55-58, 1984.
- Lee, K. y McCormick, D. A. Acetylcholine excites GABAergic neurons of the ferret perigeniculate nucleus through nicotinic receptors. *J. Neurophysiol.*, 73: 2123-2128, 1995.
- Léger, D., Quera-Salva, M. y Philip, P. Health-related quality of life in patients with insomnia treated with zopiclone. *Pharmacoeconomics*, 10, suppl. 1: 39-44, 1996.
- Levey, A.L., Hallanger, A.E. y Wainer, B.H. Cholinergic nucleus basalis neurons may influence the cortex via the thalamus. *Neurosci. Lett.*, 74: 7-13, 1987.
- Levine, E. S. y Jacobs, B. L. Neurochemical afferents controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus: Microiontophoretic studies in the awake cat. *J. Neurosci.*, 12: 4037-4044, 1992.
- Levitan, E., Schofield, P., Burt, D., Rhee, L., Wisden, W., Köhler, M., Fujita, N., Rodriguez, H., Stephenson, F., Darlison, M., Barnard, E. y Seeburg, P. Structural and functional basis of

- GABA_A receptor heterogeneity. *Nature*, 335: 76-79, 1988
- Lindsley, D. B., Schreiner, L. H., Knowles, W. B. y Magoun, H. W. Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 2: 483-498, 1950.
- Lister, R.G. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 9: 87-94, 1985.
- Liou, S. y Albers, H. Single unit response of neurons within the hamster suprachiasmatic nucleus to GABA and low chloride perfusate during the day and night. *Brain Res. Bull.*, 25: 93-98, 1990.
- Liou, S., Shibata, S., Albers, H. y Ueki, S. Effects of GABA and anxiolytics on the single unit discharge of suprachiasmatic neurons in rat hypothalamic slices. *Brain Res. Bull.*, 25: 103-107, 1990.
- Liu, X.B., Warren, R.A. y Jones, E.G. Synaptic distribution of afferents from reticular nucleus in ventroposterior nucleus of cat thalamus. *J. Comp. Neurol.*, 352: 187-202, 1995.
- Livezey, G.T., Radulovacki, M., Isaac, L. y Marczynski, T.J. Prenatal exposure to diazepam results in enduring reductions in brain receptors and deep slow wave sleep. *Brain Res.*, 334: 361-365, 1985.
- Lolait, S., O'Carroll, A.-M., Kusano, K., y Mahan, L. Pharmacological characterization and region-specific expression in brain of the β_2 - and β_1 -subunits of the rat GABA_A receptor. *FEBS Lett.*, 258: 17-21, 1989a.
- Lolait, S., O'Carroll, A.-M., Kusano, K., Muller, J.-M., Brownstein, M. y Mahan, L. Cloning and expression of a novel rat GABA_A receptor. *FEBS Lett.*, 246: 145-148, 1989b.
- Longo, V. Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J. Pharmacol.*, 116: 198-208, 1966.
- Lopes da Silva, F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 79: 81-93, 1991.
- Luna-Villegas, G. La modulación alostérica positiva del receptor GABA_A/benzodiazepinas disminuye el sueño MOR y su modulación directa lo incrementa. XXXVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Sept. 25-29, Mérida, Yuc., 1994.
- Luna-Villegas, G. y Fernández-Guardiola, A. Las diferencias en los patrones de actividad cerebral y la frecuencia cardíaca, relacionadas con la capacidad de ejecución de sujetos sanos

- sometidos a una prueba de atención. *Anales Inst. Mex. Psiqu.*, 2: 71-83, 1991.
- Luna-Villegas, G. y Fernández-Guardiola, A. Los efectos diferenciales de la administración repetida de las benzodiazepinas de acción corta y de acción larga sobre el sueño nocturno. *Top. Invest. Psiqu.*, 5: 11-17, 1996.
- Luna-Villegas, G., Vera, F., Navarro, J.F. y Fernández-Guardiola A. Efectos de la administración aguda de agonistas GABAérgicos y moduladores alostéricos positivos del receptor GABA_A/benzodiazepinas/Cl⁻ sobre el sueño nocturno de voluntarios sanos. *Anales Inst. Mex. Psiqu.*, 5: 137-145, 1994a.
- Luna-Villegas, G., Vera, F., Navarro, J.F. y Fernández-Guardiola, A. Effects of exogenous GABAergic modulation on nocturnal sleep. *J. Sleep Res.*, 3: 152, 1994b.
- Luna-Villegas, G., Vera, F., Navarro, J.F. y Fernández-Guardiola A. Residual impairment of reaction times provoked by hypnotics as function of the stimulation pattern during a vigilance task. *J. Psychophysiol.*, 8: 349, 1994c.
- Lund, R., Ruther, E., Wober, W. y Hippus, H. Effects of zolpidem (10 mg and 20 mg), lorazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day. En: J.P. Sauvaget, S.Z. Langer, P.L. Morselli (eds), *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. New York, Raven Press, 1988: 193-202.
- Luque, O., Bayés, R. y Morgado, I. Inducción del sueño en ratas mediante la administración de un placebo. *Rev. Anal. Comportam.*, 2: 61-65, 1984.
- Lloyd, K., Morselli, P. L., Depoortere, H., Fournier, V., Zivkovic, B., Scatton, B., Broekkamp, C., Worms, P. y Bartholini, G. The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 18: 957-966, 1983.
- Lloyd, K., Perrault, G. y Zivkovic, B. Implications des synapses GABAérgiques en neuropsychiatrie. *J. Pharmacol. (Paris)*, 16, suppl. II: 5-27, 1985.
- Lloyd, K., Shemen, L. y Hornkiewickz, O. Distribution of high-affinity sodium-independent ³H-γ-aminobutyric acid (³H-GABA) binding in the human brain: alterations in Parkinson's disease. *Brain Res.*, 127: 269-278, 1977.
- Lloyd, K.G., Zivkovic, B., Sanger, D., Depoortere, H. y Bartholini, G. Fengabine, a novel antidepressant GABAergic agent: I. Activity in models for antidepressant drugs and psychopharmacological profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241: 245-250, 1987.
- Malherbe, P., Sigel, E., Baur, R., Persohn, E., Richards, J. y Möhler, H. Functional expression and

- sites of gene transcription of a novel α subunit of the GABA_A receptor in rat brain. *FEBS Lett.*, 260: 261-265, 1990.
- Mallick, B.N., Nitz, D., Fahringer, H.M. y Siegel, J. GABA release in the basal forebrain medial septal region across the sleep cycle. *Sleep Res.*, 26: 26, 1997.
- Mamalaki, C., Stephenson, F. y Barnard, E. The GABA_A/Benzodiazepine receptor is a heterotetramer of homologous and heterologous subunits. *EMBO J.*, 6: 561-565, 1987.
- Mamelak, M., Scima, A. y Price, V. Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. *Pharmacology, suppl.* 2: 156-164, 1983.
- Marczynski, T. GABAergic deafferentation hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: Pharmacologic profile of the benzodiazepine antagonist, flumazenil. *Rev. Neurosci.*, 6: 221-258, 1995.
- Marczynski, T., Yamaguchi, N., Ling, G. y Grodzinska, L. Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxy N-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia*, 10: 435-437, 1964.
- Marczynski, T. y Urbancic, M. Animal models of chronic anxiety and "fearlessness". *Brain Res. Bull.*, 21: 483-490, 1988.
- Marks, G.A. y Roffwarg, H.P. The cholinergic influence upon rat dorsal lateral geniculate nucleus is dependent on state of arousal. *Brain Res.*, 494: 294-306, 1989.
- Marley, R.J. y Gallagher, D.W. Chronic diazepam treatment produces regionally specific changes in GABA-stimulated chloride influx. *Eur. J. Pharmacol.*, 159: 217-223, 1989.
- Marley, R. J., Heninger, C., Hernández, T. D. y Gallagher, D. W. Chronic administration of β -carboline-3-carboxylic acid methylamide by continuous intraventricular infusion increases GABAergic function. *Neuropharmacology*, 30: 245-251, 1991
- Martin, J. y Mendelson, W. Benzodiazepines and sleep induction: A possible role of potential-dependent calcium flux in neurons. En: M. Velasco, A. Israel, E. Romero y H. Silva (eds.). *Recent advances in pharmacology and therapeutics: proceedings of the XII Latin-American Congress of Pharmacology and the III Inter-American Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1989: 231-242.
- Martin, J., Pieri, L., Bonetti, E., Schaffner, R., Burkard, P., Cumin, R. y Haefely, W. Ro 16-6028: A novel anxiolytic acting as a partial agonist at the benzodiazepine receptor. *Pharmacopsychiat.*, 21: 360-362, 1988.

- Martínez, H. y Vela, A. Prevención y tratamiento de la dependencia de benzodiazepinas. *Farmacol. S.N.C.*, 3: 95-101, 1989.
- Matousek, M., Nuth, A. L. y Petersen, I. Spontaneous vigilance fluctuations in the daytime as reflected by EEG and psychological variables. *Adv. Biol. Psychiatry*, 13: 13-18, 1983.
- Matousek, M. Medida EEG del nivel de alerta. En: G. Bucla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 229-239.
- Maury, A. Des hallucinations hypnagogiques ou des erreurs des sens dans l'état intermédiaire entre la veille et le sommeil. *Ann. Méd. Psychol.*, II: 56-67, 1848.
- Maynert, E. y Kaji, H. On the relationship of brain γ -aminobutyric acid to convulsions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 137: 114-121, 1962.
- Maziere, M., Prevaut, C., Sastre, J., Crouzel, M., Comar, D., Cepeda, C., Hantraye, P., Kaijima, M., Guibert, B. y Naquet, R. Etude in vivo des récepteurs aux benzodiazépines par tomographie par émission de positrons. *Encephale*, 9: 151-160B, 1983.
- McCormick, D. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, 62: 1018-1027, 1989a.
- McCormick, D. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamo-cortical processing. *Trends Neurosci.*, 12: 215-221, 1989b.
- McGeer, P.L., Eccles, J. y McGeer, E.G. *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. New York, Plenum Press, 1978.
- McGuigan, F.J. *Psicología experimental*. México, Ed. Trillas, 1980.
- Meck, W.H. Affinity for the dopamine D_2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25: 1185-1189, 1986.
- Melis, G. B., Paoletti, A. M., Mais, V., Mastrapasqua, N. M., Strigini, F., Fruzzetti, F., Guarnieri, G., Gambacciani, M. y Fioretti, P. Dose-related effects of γ -amino- β -hydroxy butyric acid (GABOB) infusion on growth hormone secretion in normal women. *J. Endocrinol. Invest.*, 5: 101-106, 1982.
- Mellinger, G.D. y Balter, M.B. Prevalence and pattern of use of psychotherapeutic drugs: results from a 1979 survey of American adults. En: G. Tognoni, C. Bellantuono y M. Lader (eds.), *Epidemiological impact of psychotropic drugs: Proceedings of the International Seminar on Epidemiological Impact of Psychotropic Drugs*, Milan, Italy, June 24-26 1982, Amsterdam, Elsevier, 1982: 117-135.

- Memo, M., Bovolin, P., Costa, E. y Grayson, D.R. Regulation of the γ -aminobutyric acid_A receptor subunit expression by activation of N-methyl-D-aspartate-selective glutamate receptors. *Mol. Pharmacol.*, 39: 599-603, 1991.
- Mendelson, W.B. Effects of flurazepam and zolpidem on the perception of sleep in normal volunteers. *Sleep*, 18: 88-91, 1995a.
- Mendelson, W.B. Effects of flurazepam and zolpidem on the perception of sleep in insomniacs. *Sleep*, 18: 92-96, 1995b.
- Mendelson, W. B, Cain, M., Cook, J. M., Paul, S. M. y Skolnick, P. A benzodiazepine receptor antagonist decreases sleep and reverses the hypnotic actions of flurazepam. *Science*. 219: 414-416, 1983.
- Mendelson, W., Guillin, J., Dawson, S., Lewy, A. y Wyatt, R. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain Res.*, 201: 240-244, 1980.
- Mendelson, W.B. y Martin, J.V. Effects of muscimol and flurazepam on the sleep EEG in the rat. *Life Sci.*, 47: PL99-PL101, 1990.
- Mendelson, W.B. y Monti, D. Do benzodiazepines induce sleep by a GABAergic mechanism?. *Life Sci.*, 53: PL81-PL87, 1993.
- Meneses, O. S. y Brailowsky, K. S. La atención selectiva I: teorías, estructuras cerebrales y mecanismos implicados. *Salud Mental*, 18: 40-45, 1995.
- Merlotti, L., Rohers, T., Koshorek, G., Zorick, F., Lamphere, J. y Roth, T. The dose effects of zolpidem on the sleep of healthy normal humans. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 9: 9-14, 1989.
- Mesulam, M. M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.*, 10: 309-325, 1981.
- Mesulam, M. M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann. Neurol.*, 28: 597-613, 1990.
- Mesulam, M. M., Mufson, E. J., Levey, A. y Wainer, B. H. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata) and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 214: 170-197, 1983.
- Mihalek, R.M., Firestone, L.L., Korpi, E., Quinlan, J.J., Lagenaur, C.F., Mi, Z.-P., Lance-Jones, C., Tretter, V., Sieghart, W., DeLorey, T.M., Olsen, R.W. y Hommes, G.E. Production and characterization of mice lacking the delta subunit of the GABA_A receptor. *Soc. Neurosci.*

Abstr., 23: 48.12, 101, 1997.

- Miller, J. y Chmielewski, P. The regulation of high-affinity choline uptake in vitro in rat cortical and hippocampal synaptosomes by β -carbolines administered in vivo. *Neurosci. Lett.*, 114: 351-355, 1990.
- Miller, L.G., Greenblatt, D.J., Barnhill, J.G. y Shader, R.I. Chronic benzodiazepine administration. I. Tolerance is associated with benzodiazepine receptor downregulation and decreased gamma-aminobutyric acidA receptor function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 246: 170-176, 1988.
- Mitler, M., Gujavarty, K. y Browman, C. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment in patients with excessive somnolence. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 53: 658-661, 1982.
- Mitler, M. y Hajdukovic, R. Evaluación de la somnolencia excesiva. En: G. Bucla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 241-256.
- Mizuki, Y., Kuwahara, H., Isozaki, H., Tanaka, M. e Inanaga, K. Effects of ethyl loflazepate (CM 6912) on sleep in normal humans. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 10: 401-406, 1988.
- Möhler, H., Malherbe, P., Draguhn, A. y Richards, J. G. GABA_A receptors: Structural requirements and sites of gene expression in mammalian brain. *Neurochem. Res.*, 15: 199-207, 1990.
- Möhler, H. y Richards, J. Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction in vitro. *Nature*, 294: 763-765, 1981.
- Monti, J.M. Effect of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 36: 461-466, 1989.
- Monti, J.M. Efectos de la acetilcolina y de las aminas biógenas sobre el sueño y la vigilia. En: G. Bucla-Casal y J. Navarro (comps.), *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*. Madrid, Siglo XXI, 1990: 79-103.
- Monti, J.M. Current treatment in the management of chronic insomnia. 6th. Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 3: 311-312, 1993.
- Monti, J.M., Attali, P., Monti, D., Zipfel, Z., De la Giclais, B. y Morselli, P. Zolpidem and rebound insomnia. A double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry*, 27: 166-175, 1994.
- Moon, C., Hindmarch, I. y Holland, R. The effect of zopiclone 7.5 mg. on the sleep, mood and performance of shift workers. En: I. Hindmarch y B. Musch (eds.), *Zopiclone in Clinical*

- Practice. Londres, Clinical Neurosciences Publishers, 1990: 79-83.
- Morgan, K. Hypnotic drugs, psychomotor performance and ageing. *J. Sleep Res.*, 3: 1-15, 1994.
- Morrell, L.K. Some characteristics of stimulus-provoked alpha activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 21: 552-561, 1966.
- Morselli, P., Larribaud, J., Guillet, P., Thiercelin, J., Barthelet, G., Grilliat, J. y Thébault, J. Daytime residual effects of zolpidem: a review of available data. En: J.P. Sauvenet, S.Z Langer y P.L. Morselli (eds.), *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. New York, Raven Press, 1988: 183-191.
- Moruzzi, G. The sleep-waking cycle. *Ergebn. Physiol.*, 64: 1-165, 1972.
- Moruzzi, G. y Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473, 1949.
- Moskowitz, H., Linnoila, M. y Rohers, T. Psychomotor performance in chronic insomniacs during 14 day use of flurazepam and midazolam. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 9: 187-194, 1990.
- Mougin, F., Simon-Rigaud, M. L., Davenne, D., Bourdin, H., Guillard, J. C., Kantelip, J. P. y Magnin, P. Tolerance to exertion after sleep reduction and after taking a hypnotic: zolpidem. *Arch. Int. Physiol. Biochem. Biophys.*, 100: 255-262, 1992.
- Mueser, T., Isaac, L. y Radulovacki, M. Neither REM sleep deprivation nor rebound influences ³H-diazepam binding in rat brain. *Physiol. Behav.*, 31: 237-239, 1983.
- Muir, J., Robbins, T. y Everitt, B. Disruptive effects of muscimol infused into the basal forebrain on conditional discriminative and visual attention: differential interactions with cholinergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 107: 541-550, 1992.
- Münste, T., Heinze, H. y Künkel, H. Use of endogenous event-related potentials (ERP) in the evaluation of psychotropic substances: towards an ERP profile of drug effects. *Neuropsychobiology*, 16: 135-145, 1986.
- Münste, T., Heinze, H., Künkel, H. y Scholz, M. Personality traits influence the effects of diazepam and caffeine on CNV magnitude. *Neuropsychobiology*, 12: 60-67, 1984.
- Myslobodsky, M. y Mansour, R. Hypersynchronisation and sedation produced by GABA-transaminasa inhibitors and picrotoxin: Does GABA participate in sleep control? *Waking and Sleeping*, 3: 245-254, 1979.
- Naitoh, P., Antony-Baas, V., Muzet, A. y Ehrlhart, J. Dynamic relation of sleep spindles and

- K-complexes to spontaneous phasic arousal in sleeping human subjects. *Sleep*, 5: 58-73, 1982.
- Nakamura, J., Miwa, T., Mori, Y., Sasaki, H. y Shibasaki, J. Comparative studies on the anticonvulsant activity of lipophilic derivatives of γ -aminobutyric acid and 2-pyrrolidinone in mice. *J. Pharmacobio-Dyn.*, 14: 1-8, 1991.
- Nakao, J., Hasegawa, T., Hashimoto, H., Noto, T. y Nakajima, T. Formation of GABOB from 2-hydroxyputrescine and its anticonvulsant effect. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 40: 359-366, 1991.
- Näätänen, R. Implications of event-related potential data for psychological theories of attention. En: B. Renault, M. Kutas, M.G.H. Coles y A.G.M. Gaillard (eds), *Event-Related Potential Investigations of Cognition*. Amsterdam, North-Holland, 1989: 117-164.
- Nicholson, A.N. The use of short- and long-acting hypnotics, flunitrazepam and triazolam in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 9: 187-194, 1981.
- Nicholson, A.N., y Pascoe, P.A. Hypnotic activity of an imidazo-pyridine (zolpidem). *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21: 205-211, 1986.
- Nicholson, A.N. y Stone, B.M. Zopiclone: Sleep and performance studies in healthy man. *Pharmacology*, 27, suppl. 2: 92-97, 1983.
- Nicholson, A.N. y Stone, B.M. Efficacy of zopiclone in middle age. *Sleep*, 10, suppl. 1: 35-39, 1987.
- Nicholson, A.N., Stone, B.M. y Clarke, C.H. Effect of diazepam and fosazepam (a soluble derivative of diazepam) on sleep in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3: 533-541, 1976.
- Nishimoto, A. y Ohmoto, T. Experimental and clinical studies on GABA-derivatives. *Jap. J. Brain Physiol.*, 84: 3148-3164, 1967.
- Nitz, D. y Siegel, J. GABA release in the mesopontine central gray as a function of sleep state. *Sleep Res.*, 22: 447, 1993.
- Nitz, D. y Siegel, J. Effects of GABA_A receptor agonists and antagonists in the dorsal raphe of the cat. *Sleep Res.*, 24A: 49, 1995.
- Nitz, D. y Siegel, J. GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *Am. J. Physiol.*, 271 (6 Pt 2): R1707-R1712, 1996.
- Nitz, D. y Siegel, J. GABA release in the cat locus coeruleus as a function of the sleep-wake cycle. *Neuroscience*, en prensa, 1977.

- Noto, T., Haregawa, T., Nakao, J., Kamimura, H., Harada, H. y Nakajima, T. Formation of γ -amino- β -hydroxybutyric acid from 2-hydroxyputrescine in rat brain. *J. Neurochem.*, 51: 548-551, 1988.
- O'Hanlon, J. Zopiclone's residual effects on psychomotor and information processing skills involved in complex tasks such as car driving: a critical review. *Eur. Psychiatry*, 10, suppl. 3: 137-143, 1995.
- Ojima, K., Matsumoto, K. y Watanabe, H. Flumazenil reverses the decrease in the hypnotic activity of pentobarbital by social isolation stress: are endogenous benzodiazepine receptor ligands involved?. *Brain Res.*, 745: 127-133, 1977.
- Oken, B. S., Kishiyama, S. S. y Salinsky, M. Pharmacologically induced changes in arousal: effects on behavioral and electrophysiological measures of alertness and attention. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 95: 359-371, 1995.
- Oken, B. S. y Salinsky, M. Alertness and attention: basic science and electrophysiological correlates. *J. Clin. Neurophysiol.*, 9: 480-494, 1992.
- Ortega, A., Diaz del Guante, M.A., Prado-Alcalá, R.A. y Alemán, V. Changes in rat brain muscarinic receptors after inhibitory avoidance learning. *Life Sci.*, 58: 799-809, 1996.
- Oswald, I. y Adam, K. A new look at short-acting hypnotics. En: J.P. Sauvenet, S.Z Langer y P.L. Morselli (eds.), *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. New York, Raven Press, 1988: 253-259.
- Palva, E. Gender-related differences in diazepam effects on performance. *Med. Biol.*, 63: 92-95, 1985.
- Pang, K., Williams, M., Egeth, H. y Olton, D. Nucleus basalis magnocellularis and attention: effects of muscimol infusions. *Behav. Neurosci.*, 107: 1031-1038, 1993.
- Pecknold, J., Wilson, R. y Le Morvan, P. Long term efficacy and withdrawal of zopiclone: a sleep laboratory study. En: I. Hindmarch y B. Musch (eds.), *Zopiclone in clinical practice*. Londres, Clinical Neuroscience Publishers, 1990: 57-67.
- Penttilä, M., Partanen, V.J., Soininen, H. y Riekkinen, P.J. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 60: 1-6, 1985.
- Pérez, M. y Martínez, J.R. Psicología del "efecto placebo" y fundamentos para su uso clínico intencionado. *Estudios de Psicología*, 31: 83-115, 1987.
- Pérez-Reyes, M., Burstein, S.H., White, W.R., McDonald, S.A. y Hicks, R.E. Antagonism of

- marihuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci.*, 48: 507-515, 1991.
- Perlman, B. y Goldstein, D. Membrane-disordering potency and anticonvulsant action of valproic acid and other short-chain fatty acids. *Mol. Pharmacol.*, 26: 83-89, 1984.
- Perry, T., Kish, S., Buchanan, J. y Hansen, S. γ -Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. *Lancet*, 3: 237-239, 1979.
- Perry, E. y Perry, R. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.*, 28: 240-258, 1995.
- Persson, A., Ehring, E., Eriksson, L., Farde, L., Hedstrom, C.-G., Litton, J.-E., Mindus, P. y Sedvall, G. Imaging of [¹¹C]-labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors in the human brain by positron emission tomography. *J. Psychiat. Res.*, 19: 609-622, 1985.
- Pfurtscheller, G. Graphical display and statistical evaluation of event-related desynchronization (ERD). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 43: 757-760, 1977.
- Pfurtscheller, G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 83: 62-69, 1992.
- Pfurtscheller, G. y Aranibar, A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 42: 817-826, 1977.
- Picton, T. y Hillyard, S. Endogenous event-related potentials. En: T.W. Picton (ed.), *Human Event-Related Potentials. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 3. Amsterdam, Elsevier, 1988: 361-426.
- Pokk, P. y Zharkovsky, A. The effects of drugs acting at GABA-benzodiazepine-barbiturate receptor complex on the behaviour of sleep-deprived mice. *Pharmacol. Toxicol.*, 76: 23-28, 1995.
- Polc, P., Bonetti, E., Schaffner, R. y Haefely, W. A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interactions between the benzodiazepines tranquilizers, β -carbolines and phenobarbitone. *Arch. Pharmacol.* 321: 261-264, 1982.
- Pollard, H. y Schwartz, J. Histamine neuronal pathways and their functions. *Trends Neurosci.*, 10: 86-89, 1987.
- Ponciano, E., Freitas, F., Camara, J., Faria, M., Barreto, M. y Hindmarch, I. A comparison of the efficacy, tolerance and residual effects of zopiclone, flurazepam and placebo in insomniac outpatients. En: I. Hindmarch y B. Musch (eds.), *Zopiclone in Clinical Practice*. Londres, Clinical Neuroscience Publishers, 1990: 69-77.

- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E., Stenberg, D., Bjorkum, A.A. y McCarley, R.W. GABA and adenosine inhibit the dorsal raphe nucleus and increase REM sleep as studied by microdialysis. *Sleep Res.*, 26: 35, 1997.
- Posadas, A. y Rojas, J. Avances en el estudio de las benzodiazepinas y su efecto sobre el sueño y el apetito. En: C. Contreras, C. Cortinas de Nava y L. Barragán (eds.), *Avances en el Mecanismo de Acción de Fármacos*. México, Masson, 1984: 197-207.
- Posner, M. I. *Chronometric Explorations of the Mind*. New Jersey, Lawrence Erlbaum, 1978.
- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. T. y Raichle, M. E. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240: 1627-1631, 1988.
- Prado-Alcalá, R.A., Haiek., M., Rivas, S., Roldán-Roldán, G. y Quirarte, G.L. Reversal of extinction by scopolamine. *Physiol. Behav.*, 56: 27-30, 1994.
- Preston, G.C., Broks, P., Traub, M., Ward, C., Poppleton, P. y Stahl, S.M. Effects of lorazepam on memory, attention, and sedation in man. *Psychopharmacology*, 95: 208-215, 1988.
- Pribram, K. H. y McGuinness, D. Arousal, activation and effort in the control of attention. *Psychol. Rev.*, 82: 116-149, 1975.
- Prinz, P.N., Peskind, E., Raskind, M., Eisdorfer, C., Zencuznikov, N. y Gerber, C. Changes in the sleep and waking EEG in nondemented and demented elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 30: 86-93, 1982a.
- Prinz, P., Vitaliano, P., Vitiello, M., Bokan, J., Raskind, M., Peskind, E. y Gerber, C. Sleep, EEG and mental functions changes in mild, moderate and severe senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging*, 3: 361-370, 1982b.
- Prinz, P., Vitiello, M., Bokan, J., Kukull, W., Russo, J. y Vitaliano, P. Sleep in Alzheimer's Dementia. En: H. Von Hahn, W. Emser, D. Kurtz y W. Webb (eds), *Interdisciplinary Topics in Gerontology*, Vol. 22: Sleep, aging and related disorders. Switzerland, Karger, 1987: 128-143.
- Pritchett, D., Lüddens, H. y Seeburg, P. Structural basis of type I and type II GABA_A/Benzodiazepine receptors. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 259.1, 641, 1989a.
- Pritchett, D., Lüddens, H. y Seeburg, P. Type I and type II GABA_A/benzodiazepine receptors produced in transfected cells. *Science*, 245: 1389-1392, 1989b.
- Pritchett, D. y Seeburg, P. γ -aminobutyric acid_A receptor α -subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J. Neurochem.*, 54: 1802-1804, 1990.

- Pritchett, D. y Seeburg, P. γ -aminobutyric acid type A receptor point mutation increases the affinity of compounds for the benzodiazepine site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 1421-1425, 1991.
- Pritchett, D., Sontheimer, H., Gorman, C., Kettenmann, H., Seeburg, P. y Schofield, P. Transient expression shows ligand gating and allosteric potentiation of GABA_A receptor subunits. *Science*, 242: 1306-1308, 1988.
- Pritchett, D., Sontheimer, H., Shivers, B., Ymer, S., Kettenmann, H., Schofield, P. y Seeburg, P. Importance of a novel GABA_A receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature*, 338: 582-585, 1989c.
- Puca, F. M., Genco, S., Minervini, M. G., Specchio, L. M., Napoletano, V., Brancasi, B. y Reggio, F. Il sonno di coreici cronici dopo terapia con valproato di sodio. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 60: 989-992, 1984.
- Pulia, G., Santi, M., Vicini, S., Pritchett, D., Seeburg, P. y Costa, E. 4'-chlorodiazepam decrease function of Cl⁻ channels coupled to native and transiently expressed GABA_A receptor subunits in a manner insensitive to flumazenil. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 259.2, 641, 1989.
- Qian, H. y Dowling, J. E. Selective agonists for GABA_C receptors. *Trends Neurosci.*, 5: 109, 1996.
- Quadens, O., Hoffman, G. y Buytaert, G. Effects of zopiclone as compared to flurazepam on sleep in women over 40 years of age. *Pharmacology*, 27, suppl. 2: 146-155, 1983.
- Quera-Salva, M. A., Crowe, M. C., Janus, C. y Gajdos, P. The effects of zopiclone and flunitrazepam on sleep and ventilation in heavy snorers. *J. Sleep Res.*, 3, suppl. 1: 213, 1994a.
- Quera-Salva, M. A., McCann, C., Boudet, J., Frisk, M., Borderies, P. y Meyer, P. Effects of zolpidem on sleep architecture, night time ventilation, daytime vigilance and performance in heavy snorers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 37: 539-543, 1994b.
- Quigley, K.S., Sarter, M., Hart, S.L. y Bernston, G.G. Cardiovascular effects of the benzodiazepine receptor partial inverse agonist FG 7142 in rats. *Behav. Brain Res.*, 62: 11-20, 1994.
- Quirarte, G.L., Cruz-Morales, S.E., Cepeda, A., García-Montañez, M., Roldán-Roldán, G. y Prado-Alcalá, R.A. Effects of central muscarinic blockade on passive avoidance: Anterograde amnesia, state dependency, or both? *Behav. Neural Biol.*, 62: 15-20, 1994.
- Quirarte, G.L., Cruz-Morales, S.E., Díaz del Cuante, M.A., García-Montañez, M. y Prado-Alcalá, R.A. Protective effect of under-reinforcement of passive avoidance against scopolamine-induced amnesia. *Brain Res. Bull.*, 32: 521-524, 1993.
- Rabow, L. E., Russek, S. J., Farb, D.H. From ion currents to genomic analysis: Recent advances in

- GABA_A receptor research. *Synapse*, 21: 189-274, 1995.
- Rafal, R.D., Posner, M., Friedman, J.H., Inhoff, A.W. y Bernstein, E. Orienting of visual attention in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 111: 267-280, 1988.
- Rammsayer, T. Effects of benzodiazepine-induced sedation on temporal processing. *Hum. Psychopharmacol.*, 7: 311-318, 1992.
- Rammsayer, T. On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biol. Psychol.*, 36: 209-222, 1993.
- Rao, M. L., Clarenbach, P., Vahlensieck, M. y Kratzschmar, S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J. Neural Trans.*, 73: 129-134, 1988.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, D.C., Public Health Service, U. S. Government Printing Office, 1968.
- Reisine, T., Yamamura, H.I., Bird, E.D., Spokes, E. y Enna, S.J. Pre and postsynaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 154: 477-481, 1978.
- Ribak, C., Harris, A., Vaughn, J. y Roberts, E. Inhibitory GABAergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy. *Science*, 205: 211-214, 1979.
- Richards, J., Séquier, J., Malherbe, P., Giller, T. y Möhler, R. GABA receptor heterogeneity: New insights from receptor autoradiography and *in situ* hybridization histochemistry. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 259.8, 642, 1989.
- Richens, A., Mercer, A., Jones, D., Griffiths, A. y Marshall, R. Effects of zolpidem on saccadic eye movements and psychomotor performance: a double-blind, placebo controlled study in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 36: 61-65, 1993.
- Riekkinen, P., Buzsaki, G., Riekkinen Jr., P., Soininen, H. y Partanen, J. The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 78: 89-96, 1991.
- Risby, E., Hsiao, J., Golden, R. y Potter, W. Intravenous alprazolam challenge in normal subjects. Biochemical, cardiovascular, and behavioral effects. *Psychopharmacology*, 99: 508-514, 1989.
- Rizzolatti, G., Gentilucci, M. y Matelli, M. Selective spatial attention: One center, one circuit or many circuits. En: M. Posner y O.S.M. Marin (eds.), *Attention and Performance XI* Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1985: 251-265.

- Roberts, E. y Frankel, S. γ -aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *J. Biol. Chem.*, 187: 65-69, 1950.
- Roca, D., Rozenberg, I. y Farb, D. Homologous and heterologous regulation of the GABA/benzodiazepine receptor complex. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 14: 143.7, 345, 1988.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Lutzenberger, W. y Altenmüller, E. Effects of the anticonvulsant benzodiazepine clonazepam on event-related brain potentials in humans. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.*, 78: 142-149, 1991.
- Rockstroh, B., Elbert, T., Lutzenberger, W., Altenmüller, E., Diener, H.-C., Birbaumer, N. y Dichgans, J. Effects of the anticonvulsant carbamazepine on event-related brain potentials in man. In: C. Barber y T. Blum (eds), *Evoked Potentials III*. London, Butterworth, 1987: 361-369.
- Rohers, T., Koshorek, G., Lamphere, J., Paxton, C., Zorick, F. y Roth, T. Dose effects of zopiclone on sleep. *Sleep Res.*, 14: 53, 1985.
- Roffwarg, H., Muzio, J. y Dement, W. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152: 604-618, 1966.
- Rosenberg, J. y Ahlstrom, F. Randomized, double-blind trial of zolpidem 10 mg. versus triazolam 0.25 mg. for treatment of insomnia in general practice. *Scand. J. Prim. Hlth. Care*, 12: 88-92, 1994.
- Rosenthal, L., Rochrs, T. A. y Roth, T. The Sleep-Wake Activity Inventory: A self-report measure of daytime sleepiness. *Biol. Psychiatry*, 34: 810-820, 1993.
- Ross, M. y Olson, J.M. An expectancy-attribution model of the effects of placebos. *Psychol. Rev.*, 88: 408-437, 1981.
- Roth, R.H. y Giarmán, N.J. γ -butyrolactone and γ -hydroxybutyric acid-1: distribution and metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, 15: 1333-1348, 1966.
- Roth, T., Harste, K., Zorick, F. y Kaffeman, M. The differential effects of short- and long-acting benzodiazepines upon nocturnal sleep and daytime performance. *Drug Res.*, 30: 891-894, 1980.
- Roth, B., Nevsimalová, S., Sonka, K. y Dočekal, P. A quantitative polygraphic study of daytime somnolence and sleep in patients with excessive diurnal sleepiness. *Arch. Suiss. Neurol. Neurochir. Psychiatr.*, 135: 265-272, 1984.
- Roth, B., Nevsimalová, S., Sonka, K. y Dočekal, P. An alternative to the Multiple Sleep Latency Test:

- for determining sleepiness in narcolepsy and hypersomnia: Polygraphic Score of Sleepiness. *Sleep*, 1: 243-245, 1986.
- Roth, T., Piccione, P., Salis, P., Kramer, M. y Kaffeman, M. Effects of temazepam, flurazepam and quinalbarbitone on sleep: psychomotor and cognitive function. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1: 47-54, 1979.
- Roth, T., Roehrs, T., Stepanski, E. y Rosenthal, L. Hypnotics and behavior. *Am. J. Med.*, 88: 43S-46S, 1990.
- Roth, T., Roehrs, T. y Vogel, G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep*, 18: 246-251, 1995.
- Saano, V., Hansen, P. y Paronen, P. Interactions and comparative effects of zopiclone, diazepam and lorazepam on psychomotor performance and elimination pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol. Toxicol.*, 70: 135-139, 1992.
- Sallanon, M., Denoyer, M., Kitahama, K., Aubert, C., Gay, N. y Jouvet, M. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience*, 32: 669-683, 1989.
- Saper, C.B. Diffuse cortical projection systems: anatomical organization and role in cortical function. En: V. Mountcastle, F. Plum y N.S.R. Geiger (eds.), *Handbook of Physiology. Section 1. The Nervous System. Vol. V. Higher Functions of the Brain*. Bethesda, American Physiological Society, 1987: 169-210.
- Sarter, M. y Steckler, T. Spontaneous exploration of a 6-arm radial tunnel maze by basal forebrain lesioned rats: effects of the benzodiazepine receptor antagonist β -carboline ZK 93 426. *Psychopharmacology*, 98: 193-202, 1989.
- Sasaki, H., Mori, Y., Nakamura, J. y Shibasaki, J. Synthesis and anticonvulsant activity of 1-acyl-2-pyrrolidinone derivatives. *J. Med. Chem.*, 34: 628-633, 1991.
- Sastre, J.P., Buda, C., Kitahama, K. y Jouvet, M. Importance of the ventrolateral region of the periaqueductal gray and adjacent tegmentum in the control of paradoxical sleep as studied by muscimol microinjections in the cat. *Neuroscience*, 74: 415-426, 1996.
- Scharf, M., Vogel, G., Pegram, V. y Ware, J. The effect of zolpidem in patients with chronic insomnia. *Biol. Psychiatry*, 29: 515S, 1991.
- Schechter, P., Tranier, Y., Jung, M. y Böhlen, P. Audiogenic seizure protection by elevated brain GABA concentration in mice: effects of γ -acetylenic GABA and γ -vinyl GABA, two irreversible GABA-T inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.*, 45: 319-328, 1977.

- Scheel-Kruger, J., Arnt, J., Braestrup, C., Christensen, A., Cools, A. y Magelund, G. GABA-dopaminergic interaction in substantia nigra and nucleus accumbens-relevance to behavioral stimulation and stereotyped behavior. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 19: 343-345, 1978.
- Schneider, E., Ziegler, B. y Masion, H. γ -aminobutyric acid (GABA) and sleep. The influence of di-n-propylacetic acid on sleep in man. *Eur. Neurol.*, 15: 146-152, 1977.
- Schofield, P. The GABA_A receptor: molecular biology reveals a complex picture. *Trends Pharmacol. Sci.*, 10: 476-478, 1989.
- Schofield, P., Darlison, M., Fujita, N., Burt, D., Stephenson, F., Rodriguez, F., Rhee, L., Ramachandran, J., Reale, V., Glencorse, T., Seeburg, P. y Barnard, E. Sequence and functional expression of the GABA_A receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature*, 328: 221-227, 1987.
- Schofield, P., Pritchett, D., Sontheimer, H., Kettenmann, H y Seeburg, P. Sequence and expression of human GABA_A receptor α_1 and β_1 subunits. *FEBS Lett.*, 244: 361-364, 1989.
- Schöpf, J., Laurian, S., Le, P. y Gaillard, J.-M. Intrinsic activity of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in man: an electrophysiological investigation. *Pharmacopsychiatry*, 17: 79-83, 1984.
- Schwartz, R. D. The GABA_A receptor-gated ion channel: Biochemical and pharmacological studies of structure and function. *Biochem. Pharmacol.*, 37: 3369-3375, 1988.
- Schwartz-Ottersbach, E. y Goldberg, L. Activation levels, EEG, and behavioural responses. *Int. J. Psychophysiol.*, 4: 7-17, 1986.
- Scidel, W.F., Cohen, S.A., Wilson, L. y Dement, W.C. Effects of alprazolam an diazepam on the daytime sleepiness of non-anxious subjects. *Psychopharmacology*, 87: 194-197, 1985.
- Seifritz, E., Hemmeter, U., Trachsel, L., Lauer, C.J., Hatzinger, M., Emrich, H.M., Holsboer, F. y Holsboer-Trachsler, E. Effects of flumazenil on recovery sleep and hormonal secretion after sleep deprivation in male controls. *Psychopharmacology*, 120: 449-456, 1995.
- Seppälä, T., Nuotto, E. y Dreyfus, J. Drug-alcohol interactions on psychomotor skills: zopiclone and flunitrazepam. *Pharmacology*, 27, suppl. 2: 127-135, 1983.
- Séquier, J., Richards, J., Malherbe, P., Price, G., Mathews, S. y Möhler, H. Mapping of brain areas containing RNA homologous to cDNA encoding the α and β subunits of the rat GABA_A γ -aminobutyrate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 7815-7819, 1988.
- Sergeant, J., Geuze, R. y Van Winsum, W. Event-related desynchronization and P300.

- Psychophysiology, 24: 272-277, 1987.
- Shivers, B., Killisch, I., Sprengel, R., Sonthemier, H., Köhler, M., Schofield, P. y Seeburg, P., Two novel GABA_A receptor subunits exist in distinct neuronal subpopulations. *Neuron*, 3: 327-337, 1989.
- Sicard, B., Trocherie, S., Moreau, J., Vieillefond, H. y Court, L. Evaluation of zolpidem on alertness and psychomotor abilities among aviation ground personnel and pilots. *Aviat. Space Environ. Med.*, 64: 371-375, 1993.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Fernández-Guardiola, A. y Buela-Casal, G. Efectos residuales de las benzodiazepinas. Acción del diazepam usado como hipnótico sobre la memoria y la impulsividad-reflexividad. *Vigilia-Sueño*, 2: 7-16, 1993a.
- Sierra, J.C., Fernández-Guardiola, A., Luna-Villegas, G. y Buela-Casal, G. Relación entre diversos indicadores de activación (tiempo de reacción, estimación del tiempo, tasa cardíaca y activación autoinformada) en una situación control y bajo los efectos de diazepam. *Vigilia-Sueño*, 4: 15-21, 1993b.
- Sierra, J.C., Fernández-Guardiola, A., Luna-Villegas, G. y Buela-Casal, G. Efectos residuales de las benzodiazepinas sobre la atención. *Psicothema*, 5: 277-291, 1993c.
- Sierra J.C., Luna-Villegas, G., Fernández-Guardiola, A. y Buela-Casal, G. Evaluación de la activación y de la vigilancia. *Rev. Latinoamer. Psicol.*, 25: 433-452, 1993d.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Buela-Casal, G., Luna-Adame, M., Carrasco, T. y Fernández-Guardiola, A. The assessment of residual effects of a single dose of diazepam on visually defined EEG patterns. *J. Psychophysiol.*, 8: 367, 1994.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Buela-Casal, G. y Fernández-Guardiola, A. Residual effects (10 hours later) of a single oral dose of diazepam on vigilance. *Med. Sci. Res.*, 25: 41-43, 1997.
- Sigel, E. y Baur, R. Activation of protein kinase C differentially modulates neuronal Na⁺, Ca²⁺, and γ -aminobutyrate type A channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 6192-6196, 1988.
- Smith, C. Sleep states and memory processes. *Behav. Brain Res.*, 69: 137-145, 1995.
- Smith, C. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav. Brain Res.*, 78: 49-56, 1996.
- Soldatos, C.R. y Stefanis, C.N. An experimental antidepressant increases REM sleep. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 12: 899-907, 1988.

- Spadone, C. Neurophysiologie du cannabis. *Encephale*, 17: 17-22, 1991.
- Stackman, R., Emerich, D., Taylor, L. y Walsh, T. Intraseptal administration of GABA & benzodiazepine agonists & antagonists: alterations in hippocampal choline uptake and cognitive behavior. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 15: 272.14, 669, 1989.
- Steens, R. D., Pouliot, Z., Millar, T. W., Kryger, M. H. y George, C. F. Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*, 16: 318-326, 1993.
- Steiger, A. y Bischoff, R. Ligands of the GABA-benzodiazepine-receptor-complex -Recent clinical and neurobiological research. *Pharmacopsychiat.*, 25: 68-69, 1992.
- Steiger, A., Trachsel, L., Guldner, J., Hemmeter, U., Rothe, B., Rupprecht, R., Vedder, H. y Holsboer, F. Neurosteroid pregnenolone induces sleep-EEG changes in man compatible with inverse agonistic GABA_A-receptor modulation. *Brain Res.*, 615: 267-274, 1993.
- Stelzer, A., Kay, A. y Wong, R. GABA_A receptor function in hippocampal cells is maintained by phosphorylation factors. *Science*, 241: 339-341, 1988a.
- Stelzer, A. y Wong, R. Activation of protein kinase C reduces GABA_A mediated chloride conductance. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 14: 369.2, 913, 1988b.
- Steriade, M., Curró Dossi, R. y Núñez, A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: Cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J. Neurosci.*, 11: 3200-3217, 1991.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R.R., Lopes da Silva, F. y Mesulam, M.-M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.*, 76: 481-508, 1990.
- Steriade, M. y Llinás, R. The functional state of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.*, 68: 649-742, 1988.
- Steriade, M., McCormick, D. y Sejnowski, T. J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262: 679-685, 1993.
- Steriade, M., Parent, A., Par., D. y Smith, Y. Cholinergic and noncholinergic neurons of cat basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nuclei. *Brain Res.*, 408: 372-376, 1987.
- Steriade, M., Report, N., Kitsikis, A. y Oakson, A. Ascending activating neuronal networks in midbrain reticular core and related rostral system. En: A. Hobson y M. A. B. Brazier (eds.), *The Reticular Formation Revisited*. New York, Raven Press, 1980: 125-167.

- Stutzmann, J.M., Delahaye, C. y Allain, H. Zopiclone: données de pharmacologie expérimentale et de clinique. *Thérapie*, 48: 33-42, 1993.
- Stutzmann, J.M., Piot, O., Reibaud, M., Doble, A. y Blanchard, J.C. Pharmacological properties and mechanism of action of the cyclopyrrolones. *Encephale*, 18: 393-400, 1992.
- Subhan, Z., Harrison, C. y Hindmarch, J. Alprazolam and lorazepam single and multiple-doses effects on psychomotor skills and sleep. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 30: 27-32, 1986.
- Suzuki, K., Inoue, O., Hashimoto, K., Yamasaki, T., Kuchiki, M. y Tamate, K. Computer-controlled large scale production of high specific activity [¹¹C]Ro 15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 36: 971-976, 1985.
- Suzuki, M., Uchiumi, M. y Murasaki, M. Effects of tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor-related anxiolytic, on daytime sleepiness and psychomotor functions: a comparative double-blind study with diazepam. *Yakub. Seish. Kod.*, 13: 213-224, 1993.
- Sweetnam, P., Lloyd, K., Gallombardo, P., Malison, R., Gallager, D., Tallman, J. y Nestler, E. Phosphorylation of the GABA_A/Benzodiazepine receptor α -subunit by a receptor-associated protein kinase. *J. Neurochem.*, 51: 1274-1284, 1988.
- Szymusiak, R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: Substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep*, 18: 478-500, 1995.
- Tafti, M., Besset, A. y Billiard, M. Effects of zopiclone on subjective evaluation of sleep and daytime alertness and on psychomotor and physical performance test in athletes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 16: 55-63, 1992.
- Takahara, J., Yunoki, S., Yakushiji, W., Yamauchi, J., Hosogi, H. y Ofuji, T. Stimulatory effects of γ -amino- β -hydroxybutyric acid (GABOB) on growth hormone, prolactin and cortisol release in man. *Horm. Metab. Res.*, 12: 31-34, 1980.
- Tallman, J.F., Paul, S.M., Skolnick, P. Gallager, D.W. Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207: 274-281, 1980.
- Thayer, R. E. Measurement of activation through self-report. *Psychol. Reports*, 20: 663-678, 1967.
- Thornby, J.I. Statistical considerations in the design and analysis of sleep research. En: R.L. Williams e I. Karacan (eds.), *Pharmacology of Sleep*. New York, John Wiley & Sons, 1976: 295-338.
- Tirelli, E. The GABA_A agonist muscimol facilitates muscular twitches and locomotor movements in the neonatal mouse. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 33: 497-500, 1989.

- Tizard, B. Repetitive auditory stimuli and the development of sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 20: 112-121, 1966.
- Trachsel, L., Dijk, D. J., Brunner, D. P., Klene, C. y Borbely, A. Effect of zopiclone and midazolam on sleep and EEG spectra in a phase-advanced sleep schedule. *Neuropsychopharmacology*, 3: 11-18, 1990.
- Unrug-Neervort, A., Van Luijckelaar, G. y Coenen, A. Cognition and vigilance: differential effects of diazepam and buspirone on memory and psychomotor performance. *Neuropsychobiology*, 26: 146-150, 1992.
- Valerio, A. y Massotti, M. Electroencephalographic changes after short-exposure to agonists of benzodiazepine receptors in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29: 791-795, 1988.
- Van Gelder, N. The action in vitro of a structural analogue of GABA: Hydrazinopropionic acid. *J. Neurochem.*, 16: 1355-1360, 1969.
- Van Leeuwen, T.H., Verbaten, M.N., Koelega, H.S., Slangen, J.L., Van der Gugten, J. y Camfferman, G. Effects of oxazepam on event-related brain potentials, EEG frequency bands, and vigilance performance. *Psychopharmacology*, 122: 244-262, 1995.
- Van Winsum, W., Sergeant, J. y Greuze, R. The functional significance of event-related desynchronization of alpha rhythm in attentional and activating tasks. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 58: 519-524, 1984.
- Vera, F., Luna-Villegas, G., Navarro, J.F. y Fernández-Guardiola, A. Daytime residual effects of hypnotics on visually defined EEG patterns. *Rev. Neurol. (Barc)*, 23: 571, 1995.
- Villar, H., Uyeno, E., Toll, L., Polgar, W., Davies, M. y Loew, G. Molecular determinants of benzodiazepine receptor affinities and anticonvulsant activities. *Mol. Pharmacol.*, 36: 589-600, 1989.
- Villar, M. J. Nuevos conceptos sobre la histoquímica de los sistemas neurales serotoninérgicos del rafe. *Acta. Psiquiatr. Psicol. Am. Lat.*, 40: 293-300, 1994.
- Vitiello, M.V., Bokan, J.A., Kukull, W.A., Muñoz, R.L., Smallwood, R.G. y Prinz, P.N. REM sleep measures of Alzheimer's type dementia patients and optimally healthy age individuals. *Biol. Psychiat.*, 19: 721-734, 1984.
- Vitiello, M.V., Prinz, P.N., Williams, D.E., Frommlet, M.S. y Ries, R.K. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J. Gerontol.*, 45: M131-M138, 1990.
- Von Krosigk, M., Bal, T. y McCormick, D. A. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation

- in the thalamus. *Science*, 261: 361, 1993.
- Wada, H., Inagaki, N., Yamatodani, A. y Watanabe, T. Is the histaminergic neuron system a regulatory center for whole-brain activity?. *Trends Neurosci.*, 14: 415-418, 1991.
- Walsh, J., Schweitzer, P., Sugerman, J. y Muchlbach, M. Transient insomnia associated with a 3-hour phase advance of sleep time and treatment with zolpidem. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 10: 184-189, 1990.
- Wauquier, A. y Ashton, D. The benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788, increases REM and slow wave sleep in the dog. *Brain Res.*, 308: 159-161, 1984.
- Westerink, B. H. C. Brain microdialysis and its application for the study of animal behaviour. *Behav. Brain Res.*, 70: 103-124, 1995.
- Wheatley, D. y Psych, F. Zolpidem: a new imidazopyridine hypnotic. *Psychopharmacol. Bull.*, 25: 124-127, 1989.
- Whiting, P.J., Thompson, S.A., Marshall, G., Wingrove, P.B., Bonnert, T.P. y Wafford, K.A. Properties of human GABA-A receptors containing the epsilon subunit. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 23: 7.4, 1, 1997.
- Wichlinski, L.J. Possible involvement of an endogenous benzodiazepine receptor ligand of the inverse agonist type in the regulation of rapid-eye movement (REM) sleep: an hypothesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.*, 20: 1-44, 1996.
- Wiegand M., Müller, A., Schreiber, W., Lauer, C. y Krieg, J.-C. Brain morphology and sleep EEG in patients with Huntington's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 240: 148-152, 1991.
- Wilkinson, R. T. y Houghton, D. Portable four-choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav. Res. Meth. Inst.*, 7: 441-446, 1975.
- Wilson, K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin. Pharmacokinet.*, 3: 189-202, 1984.
- Wilson, M. y Gallager, D. GABAergic subsensitivity of dorsal raphe neurons in vitro after chronic benzodiazepine treatment in vivo. *Brain Res.*, 473: 198-202, 1988.
- Wood, P. y Richard, J. Gabaergic regulation of the substantia innominata-cortical cholinergic pathway. *Neuropharmacology*, 21: 969-972, 1982.
- Yakhno, N. N. y Murtazaev, M. S. The use of sodium hydroxybutyrate in narcolepsy treatment.

- Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova, 85: 1232-1235, 1985.
- Yamaguchi, S., Ori, T., Yasuda, K. y Kohno, Y. A case of glutaric aciduria type I with unique abnormalities in the cerebral CT findings. *Tohoku J. Exp. Med.*, 151: 293-299, 1987.
- Yamamoto, J. Roles of cholinergic, dopaminergic, noradrenergic, serotonergic and GABAergic systems in changes of the EEG power spectra and behavioral states in rabbits. *Jpn. J. Pharmacol.*, 47: 123-134, 1988.
- Yamasaki, K., y Goto, Y. Acid secretagogue action of structurally γ -aminobutyric acid (GABA)-related compounds in rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 52: 255-262, 1990.
- Yano, S., Mizuno, M. y Watanabe, K. Stimulatory effect of some therapeutic drugs used for improving cerebral insufficiency on gastric acid secretion in rats. *Pharmacology*, 40: 205-210, 1990.
- Ymer, S., Draguhn, A., Köhler, M., Schofield, P., y Seeburg, P. Sequence and expression of a novel GABA_A receptor α subunit. *FEBS Lett.*, 258: 119-122, 1989a.
- Ymer, S., Schofield, P., Draguhn, A., Werner, P., Köhler, M. y Seeburg, P. GABA_A receptor β subunit heterogeneity: functional expression of cloned cDNAs. *EMBO J.*, 8: 1665-1670, 1989b.
- Yokoi, I., Kabuto, H. y Mori, A. Effects of GABA_A agonists on electrocorticographic spike discharges induced by guanidinoethanesulfonic acid (amidino-taurine) in the rat. *Neurochem Res.*, 18: 533-538, 1993.
- Yokoi, I., Tsuruta, K., Shigara, H. y Mori, A. δ -guanidinovaleric acids as an endogenous and specific GABA_A-receptor antagonist: Electroencephalographic study. *Epilepsy Res.*, 1: 114-120, 1987.
- Yonkers, K.A., Kando, J.C., Cole, J.O. y Blumenthal, S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Amer. J. Psychiatry*, 5: 587-595, 1992.
- Yoss, R., Moyer, N. y Ogle, K. The pupillogram and narcolepsy: A method to measure decreased level of wakefulness. *Neurology*, 19: 921-928, 1969.
- Zahniser, N. R., Buck, K. J., Cirella, P., McQuilkin, S. J., Wilson-Shaw, D., Miller, C. L., Klein, D. L., Heidenreich, K. A., Kerr, W. J., Sikela, J. M. y Harris, R. A. GABA_A receptor function and regional analysis of subunit mRNAs in long-sleep and short-sleep mouse brain. *Mol Brain Res.*, 14: 196-206, 1992.
- Zemon, V., Kaplan, E. y Rateliff, J. The role of GABA-mediated intracortical inhibition in the generation of visual evoked potentials. En: R. Cracco e F. Bodis-Wollner (eds). *Evoked*

Potentials. New York, Alan Liss, 1986: 287-295.

Zsilla, G., Cheney, D. y Costa, E. Regional changes in the rate of turnover of acetylcholine in rat brain following diazepam or muscimol. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 294: 251-255, 1976.

Zung, W. K. The effect of placebo and drugs on human sleep. *Biol. Psychiatry*, 6: 89-92, 1973.