

219



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

0295376

DIFERENCIAS SEXUALES EN LA ACTIVIDAD  
ELECTRICA CEREBRAL DEBIDAS A LA  
ADMINISTRACION DE DIAZEPAM EN HUMANOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGIA

PRESENTA:

MONICA ROMANO TORRES

Directora: Dra. Maria Corsi Cabrera

Sinodales: Dra. Ma. Cristina Márquez Orozco  
Lic. Ana Eugenia Díaz de León  
Mtra. Consuelo Arce Ortiz  
Dr. José Luis Díaz Meza



MEXICO, D. F.

2001



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.

**A la memoria de mi papi Hugo:**

Porque te extraño y desearía compartir estos conocimientos contigo. Gracias por todo, te quiero.

**A mi pequeño Santi:**

Porque eres lo mejor de mi vida.

**A las mujeres:**

A las madres, mi madre

A las científicas

A las artistas

A las estudiantes

A las amas de casa

A las empleadas

A las indígenas

A las sometidas

A las presas

A las que sufren

A las enfermas

A las olvidadas

A las ancianas

A las integras

A las mas hermosas: las niñas

A mis hermanas, mis cuñadas, amigas y compañeras

Por la emancipación de genero y el logro de una comunión en paz.

## AGRADECIMIENTOS

A Rodrigo, mi compañero, por su apoyo incondicional, su ayuda técnica y por enseñarme algo muy bonito; que la ciencia es como una historia de amor.

A mi tutora, la Dra. Mari Corsi por su paciencia y dedicación para transmitir sus conocimientos, por su admirable ejemplo como mujer y científica, por guiarme en el maravilloso mundo de las neurociencias.

A mis compañeros Yola del Río, Cimena Chao y Eduardo Borja por su ayuda metodológica y en la realización del experimento.

A los miembros del jurado por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A mi suegro el Dr. Fernández por alentarme en el camino, hecharme a andar y ponerme a pensar.

A mis compañeras de laboratorio y a todos aquellos que directa o indirectamente me acompañaron y ayudaron en la elaboración de este trabajo.

A DGAPA por la beca proporcionada para la realización de la tesis

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Sueño, Posgrado de la Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

# ÍNDICE

RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Visión filosófica y psicológica de la ansiedad	3
I.2 Desarrollo histórico de la terapia farmacológica	6
I.3 Neurofisiología de la ansiedad	12
I.4 GABA y benzodiazepinas	14
I.5 Neuroesteroides y GABA	20
I.6 Actividad eléctrica cerebral, benzodiazepinas y diferencias sexuales	25
II. MÉTODO	30
II.1 Planteamiento del problema	30
II.2 Objetivo	30
II.3 Hipótesis	30
II.4 Definición de variables	30
Variables independientes	30
Variables dependientes	31
II.5 Sujetos	31
II.6 Procedimiento	32
Registro electroencefalográfico	33
II.7 Análisis estadístico	33
Potencia absoluta	33
Potencia relativa	33
Correlación interhemisférica e intrahemisférica	34
III RESULTADOS	35
III.1 Diferencias sexuales en el efecto del diazepam	35
Potencia absoluta	36
Potencia relativa	38

	Correlación interhemisférica	40
	Correlación intrahemisférica	42
	III.2 Efecto del diazepam en el grupo de hombres y en el grupo de mujeres por separado	44
	Potencia relativa en el grupo de hombres	44
	Correlación interhemisférica en el grupo de hombres	46
	Potencia relativa en el grupo de mujeres	47
IV	DISCUSIÓN	49
V	CONCLUSIONES	53
	BIBLIOGRAFIA	54

## R E S U M E N

Se llevó a cabo un estudio comparativo entre hombres y mujeres para determinar si existen diferencias sexuales en la respuesta electroencefalográfica (EEG) durante la vigilia, con una dosis ansiolítica de diazepam (5 mg). Para tal propósito se registró la actividad eléctrica cerebral en reposo con ojos abiertos, antes y después de dos horas de la administración del diazepam y de un placebo. El diseño fue doble ciego, contrabalanceado en 18 sujetos voluntarios sanos, 9 hombres y 9 mujeres.

Para el registro EEG se colocaron electrodos referidos ipsilateralmente, en las regiones prefrontales, frontales, centrales, parietales y occipitales derechas e izquierdas de la corteza, de acuerdo al sistema 10-20 internacional. A partir de la transformada rápida de Fourier se obtuvo la potencia absoluta (PA) y la potencia relativa (PR) para cada una de las bandas tradicionales del espectro de potencia de 1.5 a 25 Hertz. Por la correlación producto momento de Pearson se obtuvo la correlación interhemisférica (INTERr) entre todos los pares de derivaciones e intrahemisférica (INTRAr) para las mismas bandas y derivaciones.

Las comparaciones entre hombres y mujeres se hizo por análisis de varianza (ANDEVAs) mixtos de tres factores, después de la administración del fármaco o el placebo en cada una de las derivaciones registradas. En el análisis del grupo de hombres y el de mujeres por separado se utilizaron ANDEVAs de medidas repetidas, antes y después de la administración del fármaco o el placebo, en cada una de las derivaciones registradas.

Los resultados que se desprenden del análisis en ambos grupos, indican que el diazepam, de acuerdo con lo reportado en la literatura, disminuye la PR de alfa1 e incrementa en las bandas beta1 y beta2, tanto en hombres como en mujeres. Además se encontró que en ambos sexos el diazepam incrementa la INTERr en la banda beta2 en toda la corteza. Para la INTRAr se observó que en la banda delta la correlación aumenta entre FP2-F4, en theta entre FP1-F3, FP2-F4 y F2-P4 y disminuye en P4-O2. Alfa2 disminuyó entre C4-F4.

Analizando cada grupo por separado se encontró que el diazepam afecta más la PR de las mujeres que la de los hombres; en las mujeres la PR es mayor en las bandas alfa2, beta1 y beta2 y menor en las bandas theta y alfa1. En el caso de los hombres la PR fue mayor en beta1 y beta2. La correlación se afectó más en los hombres; la INTERr de alfa1 disminuyó significativamente y aumentó en la banda beta1.

Las diferencias entre hombres y mujeres en la organización cortical y la actividad coherente con la administración del diazepam, se pueden deber tanto a las diferencias en la estructura cerebral, como de los niveles en la concentración de neuroesteroides cerebrales, los cuales se ligan al complejo receptor GABA<sub>A</sub>, sobre el que actúan los compuestos benzodiazepínicos.

## I. INTRODUCCIÓN

La respuesta de ansiedad que permite a los individuos reaccionar ante situaciones amenazantes o desafiantes es una adaptación fisiológica normal; sin embargo, cuando esta respuesta se manifiesta como un trastorno de ansiedad asociado con una disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) y síntomas tales como la fatiga, irritabilidad y tensión muscular persistentes, es considerada como patológica. Por tal motivo, el hombre a través de los años en sus esfuerzos por encontrar la solución para el alivio de los síntomas causados por dichos estados ha buscado diversas alternativas que van desde las curaciones fantásticas hasta el desarrollo de la farmacología. Hacia mediados del siglo pasado, entre las opciones más viables que se tenían para el alivio de este tipo de desórdenes era la aplicación de técnicas psicoterapéuticas o, en su defecto, el uso de drogas psicotrópicas como el alcohol y los derivados del opio. Más tarde se descubrieron los barbitúricos, que por sus propiedades hipnóticas y sedantes fue el recurso más utilizado; sin embargo, estas sustancias pronto cayeron en desuso por su alto grado de toxicidad, dependencia y que en altas dosis pueden ser letales. Fue sólo hacia los años 50's que se introducen en la farmacéutica las benzodiazepinas (BZs) que, dependiendo de la dosis, pueden actuar como relajantes musculares, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos o anestésicos (Haefely, 1989; Tallman et al., 1980; Costa, 1975).

Las BZs ejercen sus efectos sobre estructuras del sistema nervioso (SN) que contienen sustancias químicas conocidas como neurotransmisores, entre ellas las monoaminas: norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT) que se sabe, además, intervienen en el mecanismo de la ansiedad (Hoehn-Saric, 1982; Stein et al., 1975; Fuxe et al, 1975; Redmon & Huang, 1979). Sin embargo, numerosas evidencias (Tallman & Gallager, 1985; Haefely, 1990 b; Squires & Braestrup, 1977; Müller, 1995) han comprobado que las BZs ejercen efectos directos sobre los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual es el neurotransmisor inhibitorio más abundante que poseemos en el cerebro ya que se encuentra ampliamente distribuido en el mismo y se libera al menos en un tercio de las sinapsis del sistema nervioso central (SNC). El mecanismo de acción de las BZs es sobre un subtipo específico de receptores del GABA, el llamado GABA<sub>A</sub> que cuenta con sitios de unión para los barbitúricos, los anticonvulsivos, los agonistas y antagonistas del GABA

y las BZs. Los compuestos benzodiazepínicos se unen a los receptores del GABA<sub>A</sub>, los cuales actúan sobre los canales de cloro (Cl<sup>-</sup>) incrementando su frecuencia de apertura y facilitando la acción inhibitoria del GABA. Se sabe que el complejo GABA-benzodiazepínico actúa como un modulador alostérico, esto es, que ante la presencia de dos diferentes sitios de unión en el mismo complejo, el GABA incrementa la acción de las BZs y éstas, a su vez, incrementan la acción inhibitoria del GABA (Haefely, 1990a).

Asimismo, se ha demostrado la interacción directa de algunos neuroesteroides sintéticos y endógenos con los receptores GABA<sub>A</sub>, lo que sugiere que estos esteroides se unen a los sitios de los receptores GABA<sub>A</sub> interactuando alostéricamente con los sitios de unión a las benzodiazepinas. Estos hallazgos explican las causas de la acción ansiolítica de algunos esteroides sexuales como la progesterona, su metabolito alopregnanolona, y el mineral corticoide deoxicorticosterona (Majewska et al., 1986; Majewska, 1987; Steven et al., 1992; Morrow et al., 1995; Lancel, 1999), que actúan incrementando la frecuencia y el tiempo de apertura de los canales de cloro (Paul & Purdy, 1992).

Se sabe que los niveles de progesterona y alopregnanolona en plasma y en el cerebro de hembras fluctúan a lo largo del ciclo estral en ratas (Fernández-Guasti & Picazo, 1995), y en mujeres con el ciclo menstrual (McAuley & Friedman, 1999; Morrow et al., 1995). Las hembras presentan además, mayor cantidad tanto de progesterona como de sus metabolitos que los machos (Paul & Purdy, 1992). También se ha encontrado que la respuesta al estrés y a la ansiedad es sexualmente dimorfica (Morrow et al., 1995), y dependiente del status hormonal (Ugalde et al., 1998) y del ciclo estral en las ratas (Fernández-Guasti & Picazo, 1995; Smith et al., 1998); y, en mujeres en las diferentes etapas del ciclo menstrual y de sus ciclos reproductivos (Pigott, 1999).

Por otro lado, hacia el año de 1929, Berger demuestra la posibilidad de registrar la actividad eléctrica cerebral desde el cuero cabelludo en humanos, surgiendo así el método de la electroencefalografía (EEG), el cual nos permite medir los cambios eléctricos que acompañan a la actividad cerebral en los diferentes estados de conciencia. Más tarde, en un esfuerzo por mejorar el estudio de lo que sucede a nivel del SNC con la ingesta de los fármacos que afectan al mismo, se desarrollaron técnicas fármaco-electroencefalográficas para describir las características electrofisiológicas cuantitativas y cualitativas de las drogas psicotrópicas; hacia 1930 se introducen

métodos matemáticos, mecánicos y electrónicos para el análisis de señales (Herrmann & Schaerer, 1935). Actualmente, la EEG es considerada como uno de los métodos más sensibles para describir, en su nivel funcional, los efectos de las drogas sobre el SNC.

En relación a la ingesta de ansiolíticos, se ha reportado que este tipo de fármacos alteran la actividad eléctrica cerebral disminuyendo la potencia de alfa y aumentando la potencia de beta y, dependiendo del tipo y la dosis del ansiolítico, se presenta un incremento de la actividad lenta durante vigilia (Manmaru & Matsuura, 1989). Sin embargo, en dichos estudios no se tomó en cuenta el sexo de los sujetos o bien, no incluyeron mujeres. En estudios previos realizados en ratas en nuestro laboratorio, se ha demostrado que una dosis ansiolítica de diazepam administrado a ratas gonadoctemizadas después de la pubertad provoca diferencias sexuales significativas en el EEG. El diazepam, en machos gonadectomizados, incrementa la potencia absoluta de las frecuencias rápidas, alfa, beta1 y beta2, sin afectar la potencia de las frecuencias lentas; mientras que en las hembras gonadectomizadas, el diazepam disminuye además la potencia absoluta de las frecuencias de theta e incrementa también las frecuencias rápidas. Se encontró también que el diazepam tiene un efecto sobre la correlación interhemisférica aumentando la correlación interparietal de delta y disminuyendo la correlación interparietal de las bandas theta lento, theta rápido y beta1. La administración de estrógenos en las hembras gonadectomizadas vuelve semejante su respuesta al diazepam, a la de los machos, mientras que la progesterona acentúa la disminución de theta de las hembras e induce además asimetría hemisférica en theta y beta. Estos hallazgos indican que los efectos inducidos por una dosis ansiolítica de diazepam son diferentes en hembras que en machos y que depende además del ambiente hormonal (Ugalde et al., 1998). Por lo tanto, habría de esperarse que la repuesta EEG a la administración de una dosis ansiolítica de diazepam fuese diferente en hombres y mujeres.

## **I.1 VISIÓN FILOSÓFICA Y PSICOLÓGICA DE LA ANSIEDAD**

En la actualidad es muy común encontrarnos con personas que para describir su estado de animo usen términos tales como estar estresado o sentirse ansioso; estas sensaciones no son exclusivas de la gente en las sociedades modernas, sino que han acompañado al hombre de todos los tiempos por ser una reacción psicofisiológica normal ante las situaciones novedosas o

adversidades que se presentan en el entorno del individuo. Sin embargo, los estados de ansiedad se presentan cada vez más frecuentemente debido, probablemente, al incremento de la población, la escasez de los recursos naturales indispensables para la supervivencia de la especie y el avance tecnológico desmesurado que promueve la competencia y la despersonalización entre los seres humanos.

La ansiedad ha sido reconocida y estudiada por ser una característica normal que presentan algunos animales al ser sometidos a situaciones de alarma o alerta, siendo una manifestación que prepara al organismo para enfrentar el peligro y adaptarse al medio ambiente; de hecho, se tiene la hipótesis de que representa un proceso cerebral crucial para la supervivencia de muchas especies (Darwin, 1998). Sin embargo, la ansiedad comienza a ser anormal cuando carece de razones lo suficientemente objetivas o cuando las manifestaciones son excesivas en intensidad o duración (Hoehn-Saric, 1979).

Por lo tanto, al ser el tema de la ansiedad un fenómeno complejo que puede ser considerado como normal o patológico, presente en todas las épocas y observado en una gran cantidad de organismos, su conceptualización puede incluir definiciones tan variadas como enfoques diferentes existen para abordarlo. En el presente trabajo revisaré algunos de los aspectos históricos, filosóficos y fisiológicos que llevaron a la búsqueda y encuentro de alternativas para su alivio y curación.

A través de la historia, el hombre se ha relacionado con su entorno dependiendo de la manera como lo percibe, encauzando sus emociones de acuerdo con un sistema general de reglas impuestas por la sociedad. En la antigua Grecia, el hombre con sus creencias en la mitología, exhibe un conflicto existencial trascendente al querer elevarse junto con los Dioses al Olimpo, la relación ambivalente con la divinidad ocupa la mayoría de las tragedias griegas. Con la llegada de la era cristiana y durante la edad media, el punto de vista occidental cambia en relación con la divinidad; el hombre se plantea la cura del desasosiego con la venida de un salvador y la promesa de una vida eterna; los valores aceptados eran claros e impera un sistema rígido de las manifestaciones emocionales.

Durante el renacimiento y la reforma sobreviene un cambio radical, ya que durante esta etapa se comienza a confiar en la autonomía del individuo y en sus capacidades racionales para poder resolver su problemática existencial; fue básicamente con Descartes y su dualismo cartesiano

que comienza esta nueva etapa del racionalismo. Él hace una clara distinción entre mente y cuerpo, afirmando que la función del pensamiento es la base de la identidad y acuña su famosa frase “Pienso, luego existo”. Esta confianza en las capacidades racionales ayudan al individuo a liberarse de la ansiedad que le generaba sus temores irracionales a la magia y posesiones demoniacas, creencias que imperaron durante la edad media y aún a principios del renacimiento (Vallejo & Díez, 1990).

En el siglo XVII, Pascal pone en duda el hecho de que toda la naturaleza humana se pueda controlar a través de la razón; él a pesar de su genialidad científica, experimenta en carne propia el problema de la ansiedad y, por lo tanto, se interesa directamente en el fenómeno. Para Pascal las emociones no poseen tal certidumbre racional como la geometría y la física; es suya la famosa frase “El corazón tiene razones que la razón no comprende”, anticipándose al pensamiento del siglo XX. A pesar de las refutaciones de Pascal, la confianza en la razón individual para controlar las emociones humanas, idea defendida por filósofos tales como Spinoza, Leibniz y Descartes, sigue imperando como principio central y unificador hasta el siglo XIX, donde la razón pasó a ser una herramienta técnica para el progreso de la ciencia y el industrialismo desmesurado. Fue entonces que la dicotomía mente-cuerpo y la confianza en la autonomía de la razón se transformó en la decisión del individuo de controlar las emociones utilizando su voluntad; esto dio como resultado la negación de las mismas y su consiguiente represión. De tal manera surgen pensadores como Freud, Kierkegaard, Nietzsche y Schopenhauer, quienes tratan de descubrir las diferentes maneras de la dinámica reprimida, inconsciente, de la conducta humana (Pichot, 1990).

Kierkegaard criticó el racionalismo por considerar que era una manera de especular y evadir la realidad; afirmaba que el pensamiento no puede separarse del sentimiento y la voluntad; hablaba de la capacidad del ser humano de hacerse consciente y, esta autoconsciencia es la base de la responsabilidad, los sentimientos de culpa y el conflicto interno. Kierkegaard abordó el problema de la ansiedad relacionándolo con el concepto de libertad; él plantea 2 tipos de ansiedad: la normal y la neurótica. La primera se presenta debido a que, mientras más libertad posea el individuo, tendrá más capacidad creativa y, por consiguiente, mayor ansiedad potencial; y, por otro lado, la ansiedad neurótica sería el resultado del miedo a la libertad por el bloqueo de la consciencia al tener que enfrentarse a experiencias que implican una ansiedad normal o un temor real. Para él, la neurosis

implicaría un “cerramiento” de uno mismo y de los otros, las personas cerradas carecen de comunicatividad y presentan diversas formas de falta de libertad, tedio, rigidez y vacuidad. Kierkegaard fué el primero en hacer una distinción entre miedo y ansiedad. Jaspers (1913) retomó los conceptos para su formulación en psicopatología; describiendo el miedo como directamente relacionado a algo real específico, en tanto que la ansiedad no tiene un objeto específico (citado en Pichot, 1990).

Rollo May, (1968) desde su punto de vista existencialista, plantea que la ansiedad del hombre en el siglo XX surge porque los valores de la sociedad carecen de unidad y vigencia moral; por lo tanto, al no tener una base sólida en la cual apoyarse para enfrentar las amenazas específicas, el individuo presenta confusión y desorientación, dando como resultado pánico o ansiedad crónicas o agudos.

A finales del siglo XIX, Freud, quien se ocupaba de estudiar la neurastenia como una manifestación de la energía pulsional reprimida a la que llamó libido o impulso sexual, describe una serie de trastornos, entre ellos la neurosis de ansiedad, que según él se origina por una conducta sexual insatisfactoria (Freud, 1976 b). Mas tarde, en su escrito “Inhibición, síntoma y angustia”, rectifica su postura y señala que no es la represión del impulso lo que genera ansiedad sino que es la ansiedad la que conduce a la represión del instinto sexual (Freud, 1976 a) . Freud, junto con Charcot y después con Pierre Janet, utilizó en un principio la hipnosis como un remedio contra la neurastenia; que después la sustituyó por la muy conocida técnica de la asociación libre. Es así como las ideas freudianas se convierten en una teoría psicodinámica y la terapia psicoanalítica, así como otros tipos de psicoterapia, se convierten en los métodos con más predominio para la cura de las neurosis. A partir de entonces se desarrollan en la práctica psicológica una gran cantidad de técnicas y métodos para el alivio de los desordenes por stress y ansiedad que han sido utilizados hasta nuestros días.

## **1.2 DESARROLLO HISTÓRICO DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA**

Dejando un poco del lado los aspectos filosóficos y psicológicos del problema, desde el punto de vista médico-biológico, las primeras referencias en el estudio de la ansiedad se hallan

descritas por Hipócrates, quién definió una serie de síntomas somáticos bajo el término de “histeria” y atribuye su causa a las migraciones del útero que comprime los vasos aferentes del cerebro (citado en Roth, 1988). Algunos siglos más tarde el estudio de Charles Darwin “La expresión de las emociones en el hombre y en los animales” (1998), mostró la importancia de estudiar las emociones biológicamente por ser un fenómeno adaptativo y de supervivencia dentro de la especie.

En el año de 1860, Morel (citado en Pichot, 1990), psiquiatra francés, realizó la primera descripción clínica de algunas fobias y neurosis, y publicó en 1866 un estudio de lo que él llamó *du delire émotif*, donde presenta una interpretación biológica y psicopatológica de lo que hoy se denomina ansiedad. Él describe una serie de síntomas comunes a la enfermedad, como son la aprensión, perplejidades crueles, la miseria moral, miedos ridículos, tendencias fanofóbicas y todo lo relativo a emotividad o impresionabilidad. Morel consideraba el *delire émotif* como una neurosis y, junto con otros desórdenes como las fobias y obsesiones, eran estados afectivo que se presentaban por una anormalidad funcional del sistema nervioso autónomo y de naturaleza hereditaria. Morel propuso ya como terapia farmacológica los derivados del opio, por sus propiedades sedantes y ansiolíticas.

En 1871, Westphal introdujo ya los términos ansiedad y miedo, describiéndolos como una manifestación patológica del afecto; también describió la agorafobia o miedo en lugares públicos como un síntoma psíquico de una neurosis general de naturaleza desconocida (citado en Roth, 1988). Observó que los efectos causados por el alcohol podían suprimir temporalmente los síntomas, aunque como no era recomendable como terapia, intentó el uso de bromidios; pero, a pesar de que los pacientes manifestaban cierta mejoría, él no estaba convencido de su uso. Finalmente optó por utilizar una técnica psicoterapéutica haciendo que el paciente pasase por los lugares que le ocasionaban pánico. Por esta misma época, Cordes también observó los efectos benéficos del alcohol y los atribuyó a sus propiedades reforzantes; sin embargo, propuso como cura para la agorafobia la hidroterapia, el descanso y una alimentación abundante.

Más tarde, hacia 1880, un neurólogo americano, Beard describió un padecimiento al que denominó *american nervousness*, que se presentaba sobre todo en gente de clase media por el stress de las grandes ciudades, cuyos síntomas incluían la hipocondría, la depresión neurótica y padecimientos psicósomáticos. Sostuvo que el padecimiento se debía al agotamiento nervioso por

la pérdida excesiva de energía que no se recuperaba, creyendo que la sexualidad y, preponderantemente la masturbación, ocasionaba la pérdida de la fuerza vital. Dado esto, proponía como cura para la neurastenia la recuperación de la energía perdida (citado en Pichot, 1990)

James en 1884 y Lange en 1887 postularon que las emociones eran secundarias a la percepción de los cambios corporales periféricos (citado en Lader, 1982). La teoría de James y Lange quería demostrar que los pacientes ansiosos presentaban un aumento en la excitación periférica, asumiendo que tendría que existir una hiperactividad simpática y, por lo tanto un incremento también de la actividad catecolaminérgica. Pero en 1927 el fisiólogo Walter Cannon, en contra de la teoría de James y Lange, y a partir de sus experimentos en gatos, propuso que las emociones como el miedo y la ansiedad, eran generadas por descargas talámicas en el SNC provocando secundariamente las alteraciones periféricas (citado en Vallejo & Díez, 1990). Él postuló que los organismos reaccionan con una respuesta de lucha o huida al ser sometidos a situaciones de peligro.

A partir de los avances en fisiología, después de la segunda guerra mundial aparecen dentro de la nueva psiquiatría un gran número de tratamientos médicos, entre ellos el choque insulínico, la lobotomía y el electroshock, y ya hacia los años 50's otras técnicas como la terapia de dióxido de carbono y la terapia de óxido nítrico (Pichot, 1990).

En 1936, Egas Moniz introduce en la práctica la lobotomía, afirmando que “para curar a los pacientes debemos destruir más o en menos los arreglos fijos de las conexiones celulares que existen en el cerebro y particularmente aquellos relativos a los lóbulos frontales” (Pichot, 1990, pp. 9) El propósito de la técnica era romper la conexión entre las ideas y las emociones del paciente por lo que fue usado en diversos desórdenes mentales que ya no encontraban cura en ningún otro tipo de procedimiento. Sin embargo, estos métodos no fueron lo suficientemente satisfactorios para combatir los desórdenes de ansiedad.

Afortunadamente, hacia mediados del siglo XIX la farmacología comienza a progresar, las drogas se comienzan a sintetizar a partir de productos naturales como los alcaloides de opio extraídos de plantas narcóticas como la belladona, la datura y el hyoscyamus, además de otros compuestos que ya habían sido utilizados con anterioridad: los bromidios, los paraldehidos, las sales de calcio, el clorhidrato y los barbitúricos. Estos últimos, en los 50's, fueron los fármacos más

utilizados como anticonvulsivos, hipnóticos y sedantes; pero pronto son remplazados por sus efectos tóxicos y letales.

En 1947, Berger descubrió accidentalmente un compuesto llamado mephenesin, que al ser administrado producía relajación muscular y parálisis en los músculos esqueléticos voluntarios; pero con la desventaja de que su efecto era de corta duración, requiriéndose el uso de dosis cada vez mayores. Además ejercía un mayor efecto sobre el cordón espinal que sobre las estructuras supraespinales. Más tarde, en 1949, Berger junto con Ludwig sintetizan el meprobramato, ocho veces más eficaz que el mephenesin ya que posee propiedades sedante y relajantes sin deteriorar la ejecución física e intelectual del individuo. Berger afirmaba que el meprobramato actuaba sobre aquellas áreas biológicas que sustentan la ansiedad: el tálamo y el sistema límbico. A pesar de sus ventajas, más tarde se demostró que el meprobramato induce somnolencia y puede producir ataxia debido a sus propiedades relajantes (citado en Rickels, 1978). En 1958 Powell y Slater descubrieron una nueva droga para aliviar los desórdenes cardiovasculares, los bloqueadores beta-adrenérgicos que, además poseen propiedades ansiolíticas debido a que disminuyen la taquicardia y la contractividad del corazón. Este tipo de compuestos actúan sobre los receptores beta-adrenérgicos y fueron usados para que el corazón fuese menos receptivo a la estimulación adrenérgica, protegiendo a los pacientes contra los ataques de angina de pecho e hipertensión. Esta época marcó en la historia una etapa muy significativa en el estudio y desarrollo del grupo de drogas conocidos como tranquilizantes pues, además del meprobramato, los bloqueadores beta-adrenérgicos y los barbitúricos, se hallaron muchas más como la reserpina y la clorpromazina.

Pero sin duda el descubrimiento más significativo en el grupo de tranquilizantes lo realizó Sternbach, un bioquímico polaco que llegó a trabajar al laboratorio americano Roche. Sternbach ya en los años 30's había estudiado las heptodiazinas buscando propiedades como material de tinción; al llegar a América, le sorprendió el hecho de que hasta ese momento nadie había realizado estudios químicos en ese grupo de elementos, los cuales "facilitaban la formación y transformación teniendo convenientes propiedades físicas" (Sternbach, 1979, pp. 1). Su interés se centraba en la versatilidad de esta serie de compuestos químicos y la posibilidad de ser explorados. Es así como en 1955 sintetiza el methaminodiazepoxido, el cual poseía propiedades sedantes, relajantes y anticonvulsivas, semejante al meprobramato, al fenobarbital y a la clorpromazina, sólo que superior a ellos ya que

entre sus ventajas se encontraban su bajo grado de toxicidad, sin ejercer directamente sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo.

Los resultados farmacológicos obtenidos con esta nueva droga fueron muy bien acogidos; la prueba se realizó con una muestra de 16000 pacientes y, en el año de 1959, se obtiene la patente como la primer benzodiazepina, a la que más tarde se le llamó clordiazepóxido y fue introducida en la práctica psiquiátrica bajo el nombre de librium. A partir de este nuevo compuesto se sintetizaron cerca de 3000 variantes con usos prácticos entre ellas el diazepam y el oxazepam para nombrar solo algunas. Su reputación como “la píldora de la felicidad” se extendió muy rápidamente siendo utilizada inclusive fuera del ámbito médico (Pichot, 1990).

Los efectos de las benzodiazepinas se producen sobre todo por sus acciones sobre el SNC, entre ellas: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, amnesia anterógrada, síndrome de abstinencia al alcohol y actividad anticonvulsiva; y, algunas de ellas con sólo dos acciones sobre los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria y bloqueo neuromuscular. El nivel de sedación se incrementa dependiendo la dosis empleada y puede ocasionar hipnosis y después hasta estupor. En cuanto a sus efectos anestésicos se sabe que estos fármacos no producen anestesia general verdadera debido a su carencia de efectos analgésicos, sin embargo, en dosis preanestésicas sobreviene amnesia de los sucesos subsecuentes a la administración del fármaco lo que crea la ilusión de anestesia previa (Hobbs et al., 1996).

El término benzodiazepina (BZ) químicamente se refiere a la parte de la estructura compuesta por un anillo de benzeno (anillo A), fusionado con un anillo de diazepina de 7 miembros (anillo B). Sin embargo como todas las BZs importantes contienen un sustitutivo 5-aril (anillo C) y un anillo 1,4-diazepina, el término se refiere ahora a las 5-aril-1,4-benzodiazepinas (Hobbs et al., 1996).

Asimismo y en relación a la farmacocinética de estos compuestos, se sabe que en casi todos su absorción es completa y, en su forma no ionizada, todas tienen coeficientes altos de distribución en lípidos y agua, se fijan a proteínas plasmáticas y el grado de fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos, variando entre el 70% en el caso de alprazolam y casi el 99% en el caso del diazepam. En la mayoría de los casos se excretan casi por completo por la orina en forma de metabolitos oxidados y conjugados con el ácido glucurónico (Baldessarini, 1996).

En el momento en que estas sustancias alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas pueden sobrevenir efectos adversos como son: aturdimiento, laxitud, incremento en el tiempo de reacción, incoordinación motora, trastornos de las funciones mentales y motoras, confusión y amnesia anterógrada. La cognición se afecta pero en menor grado que el rendimiento motor. Puede también existir somnolencia diurna y el patrón EEG tanto de vigilia como de sueño se encuentra alterado. Otros efectos adversos relativamente frecuentes son: debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigos, náusea y vómito, malestar epigástrico y diarrea (Hobbs et al., 1996). Después de la ingesta de dosis moderadas se puede presentar síntomas de abstinencia como ansiedad, agitación, incremento de la sensibilidad a la luz y el ruido, parestesias, sensaciones extrañas, calambres, sacudidas mioclónicas, trastornos del sueño y mareos, y en dosis altas, convulsiones y delirios (O'Brien, 1996).

Específicamente, una de las BZs prototípicas es el diazepam, agonista completo del receptor GABAA, que puede ser administrada por vía oral, intravenosa o intramuscular, absorbiéndose con rapidez y llegando a concentraciones máximas en cerca de una hora en el adulto y de 15 a 30 min. en los niños. Se descarga en los tejidos con gran perfusión, entre ellos el cerebro, en el cual produce un efecto psicotrópico rápido y luego se redistribuye a los tejidos menos perfundidos, es por ello que tiene una acción que se inicia con rapidez pero, de duración breve debido a su redistribución hacia el exterior del cerebro, aunque su vida media en plasma es prolongada ( $43 \pm 13$  hrs.). El metabolito principal del diazepam es el N-desmetildiazepam que es un poco menos activo y puede actuar como un agonista parcial con vida media de casi 60 hrs.

Las dosis utilizadas varían de acuerdo a la aplicación terapéutica. Como ansiolítico, la dosis inicial es de 5 a 10 mg y dependiendo de la gravedad de los síntomas se puede aumentar hasta 20 mg. Como hipnótico y sedante es de 5 a 10 mg de 3 a 4 veces al día. En estado epiléptico la dosis usual para el adulto es de 5 a 10 mg y puede repetirse a intervalos de 10 a 15 min. hasta alcanzar una dosis máxima de 20 mg. En los procedimientos quirúrgicos que no requieren analgesia, suele administrarse de 5 a 10 mg una hora antes como medicación preanestésica. La dosis unitaria para adultos no debe exceder los 10 mg en condiciones normales.

### **I.3 NEUROFISIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD**

La ansiedad es una emoción básica que puede ser considerada como un desorden en sí mismo o como un síntoma que acompaña a muchos trastornos médicos y quirúrgicos; desencadenando una serie de respuestas somáticas, viscerales y cognitivas entre las que se encuentran: tensión muscular aparente en la expresión facial y corporal, temblores, sudoración, dilatación de las pupilas, dolor de cabeza, síntomas cardiovasculares como taquicardia, palpitaciones, incremento de la presión sanguínea, dificultad para respirar; también se pueden presentar desórdenes del sueño y problemas alimenticios, así como sentimientos de aprensión, hipocondría, poca concentración y problemas del aprendizaje y la memoria (Norman et al., 1988).

Algunos estudios han demostrado que los sistemas más involucrados en el mecanismo de la ansiedad son: el noradrenérgico (NA), el serotoninérgico (5-HT) y el gabaérgico asociado con los receptores benzodiazepínicos (Hoen-Saric, 1982.; Redmond & Huang, 1979; Gray, 1978; Sullivan et al., 1999; Grimaldi et al., 1999); así mismo, parece haber una interacción entre estos tres sistemas, lo que da origen a las diferentes manifestaciones del trastorno.

El sistema noradrenérgico se originan en el locus coeruleus (LC) así como en otros núcleos del bulbo y el puente. Se sabe que las neuronas norepinefrínicas se activan durante el stress y mandan proyecciones a regiones corticales y subcorticales que al parecer también son importantes en la modulación de las respuestas de miedo. El LC contiene la mitad de las neuronas norepinefrínicas del cerebro, produciendo alrededor del 70% del total de norepinefrina (NE) encontrada en el cerebro (Redmond, 1979). Los sitios de proyección del sistema LC-NE son la corteza prefrontal y entorrinal, la amígdala, el núcleo de la estría terminal, el hipocampo, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo, el tálamo y el núcleo del tracto solitario. También es innervado por áreas, como la amígdala, que se sabe, procesa estímulos sensoriales de miedo (Sullivan et al., 1999). En humanos se ha encontrado que la estimulación de la región mesencefálica, del hipocampo y la amígdala, se asocian con sintomatología ansiosa (Hoehn-Saric, 1982). Las conexiones del LC lo hacen un centro ideal para las reacciones de alarma que envuelven las respuestas autónomas y emocionales (Redmond & Huang, 1979).

Redmon, en 1979, a partir de sus experimentos con primates no humanos, encontró que al estimular eléctricamente el locus coeruleus se producen reacciones de miedo y conductas

semejantes a las que se presentan ante un peligro inminente, en tanto que lesionando dicha zona disminuye la respuesta de miedo. La administración de activadores neuronales del LC, como la yohimbina y el piperoxan, inducen ansiedad en monos y humanos (Hoehn-Saric, 1982), y la administración de drogas que actúan como ansiolíticos como las benzodiazepinas, péptidos opiodes, el ethanol y los barbitúricos, inhiben el disparo de las neuronas NA o atenúan el efecto post-sináptico de la actividad NA (Grant et al., 1980). Redmond demostró que la administración sistémica de diazepam en primates disminuye las conductas de alerta producidas por la estimulación del LC (Redmond & Huang, 1979); así mismo, la administración de clordiazepoxido y diazepam, en ratas, disminuye el disparo de la actividad unitaria de las células del LC (Grant et al., 1980).

Algunas evidencias han encontrado que la estimulación directa de las neuronas del LC causan desincronización del EEG y han corroborado el papel del LC en procesos tales como la conducta de orientación, aprendizaje y memoria, el ciclo sueño-vigilia, el control autónomo, la ansiedad y el stress. Además se encontró que las terminales axónicas de las neuronas NA contienen aminoácidos excitadores e inhibidores, monoaminas y neuropéptidos, estos compuestos aferentes que inhiben la actividad NA provienen de fuentes locales y de otras como el GABA y la epinefrina; de esta manera se podría explicar la utilidad de algunos compuestos farmacológicos para el alivio de los síntomas ansiosos (Van Bockstaele, 1998).

Por otro lado, se ha demostrado que la serotonina (5-HT) está involucrada en una gran cantidad de procesos fisiológicos, como son: la regulación de la temperatura, aprendizaje y memoria, sueño, funciones sexuales, secreción hormonal, actividad inmune y algunos desórdenes patológicos como el stress, la ansiedad, la agresividad y la depresión (Grimaldi et al., 1999). El sistema serotoninérgico se origina en el núcleo dorsal del rafe (NDR) y el sistema reticular del tallo cerebral, innervando la amígdala y la corteza frontal, facilitando las sensaciones de miedo (Graeff et al., 1996).

Algunos estudios sugieren que los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas son, al menos en parte, mediados por la actividad serotoninérgica en el cerebro (Hoehn-Saric, 1982). Wise y cols. (1973) fueron de los primeros investigadores en reportar que las benzodiazepinas actúan a través de la 5-HT; su hipótesis parte de la correlación entre la disminución en la transmisión serotoninérgica y la reducción de la conducta ansiosa. Más tarde, Trulson et al. (1982) encontraron que el disparo

neuronal de la 5-HT en el NDR, se deprime con la administración de benzodiazepinas; estos compuestos potencian el GABA mediando la respuesta inhibitoria en las somatodendritas de las células serotoninérgicas del NDR (Gallagher, 1978).

También existe la hipótesis de la interacción entre el sistema 5-HT y la NA; Fibiger (1979) en sus estudios con primates, encontró que el LC contiene tanto células NA como 5-HT. Además el núcleo serotoninérgico del rafe recibe eferencias de las neuronas NA, mientras que el LC recibe inervación del rafe (Hoehn-Saric, 1982). Otro sustento al respecto está dado por Gray quién encontró que el circuito neural septohipocampal emite un ritmo específico, el llamado ritmo theta hipocámpico, el cual está presente durante las reacciones de miedo. Este ritmo puede ser modificado con la administración de ansiolíticos pero únicamente cuando las conexiones entre el LC y el septum están intactas (Gray, 1978).

En un estudio más reciente realizado en ratas, Broderick (1997) compara las diferencias de la administración en la región CA1 del hipocampo, de dos benzodiazepinas; una típica, el diazepam por sus propiedades ansiolíticas, y otra atípica, el alprazolam que además de ser ansiolítico es antidepressivo. Encontró que el diazepam disminuye tanto las concentraciones de la 5-HT como de la norepinefrina, en tanto que el alprazolam aumenta las concentraciones de la 5-HT, disminuyendo las concentraciones norepinefrínicas. Esto podría explicar los efectos ansiolíticos y antidepressivos, respectivamente, de estos compuestos (Broderick, 1997).

Dadas las implicaciones de estos sistemas en el mecanismo de la ansiedad y el alivio de tales desórdenes a partir del uso de fármacos ansiolíticos que actúan a través del ácido gamma-aminobutírico (GABA), pasaré a revisar este complejo sistema con sus receptores; para las benzodiazepinas y los esteroides.

#### **I. 4 GABA Y BENZODIAZEPINAS**

En 1950, Roberts y Frankel, demostraron la presencia del GABA como un constituyente en el cerebro de los mamíferos; más tarde, en los años 70's, fue identificado como el neurotransmisor inhibitorio más importante que poseemos en el cerebro debido a su participación en aproximadamente del 30% al 50% del total de las sinapsis del SNC (Müller, 1995; Lancel, 1999) y su implicación en la etiología de diversos desórdenes mentales (Tallman & Gallager, 1985). El

GABA se sintetiza a partir del ácido glutámico. La neurotransmisión inhibitoria gabaérgica está asociada a interneuronas (neuronas inhibitorias locales) que están presentes en todo el SNC y sólo en pocas se asocia con proyecciones a distancia, como por ejemplo en las neuronas de Purkinje de la corteza cerebelar. Los enlaces neuronales se pueden presentar de dos maneras diferentes: en sinápsis axoaxónicas, en donde el GABA actúa como un transmisor inhibitorio presináptico, probablemente por la depolarización del axón respectivo; este tipo de enlace se ha podido encontrar en las terminales aferentes primarias de los nervios espinales y craneales. El segundo tipo de sinápsis son las axosomáticas o axodendríticas en donde las neuronas gabaérgicas ejercen una inhibición post-sináptica y su efecto es hiperpolarizante.

Al rededor de los años 70's ocurrieron dos avances muy importantes para conocer el mecanismo de acción de las benzodiazepinas: por un lado las evidencias bioquímicas, neurofarmacológicas y las electrofisiológicas, que permitieron observar este mecanismo de acción en un nivel neuronal y su relación con el GABA y, por otro lado, la identificación en el cerebro de los receptores específicos para las benzodiazepinas. A mediados de esta década se publicaron varios artículos que evidenciaron la posibilidad de que el mecanismo de acción de las benzodiazepinas estuviera ligado al GABA (Haefely et al., 1975; Costa et al., 1975; Fuxe et al., 1975). Esto fue posible, por un lado, gracias al estudio de las funciones del GABA y de los compuestos que antagonizan su actividad como los convulsionantes y, por otro lado, al estudio de las principales acciones terapéuticas de las benzodiazepinas sobre el SNC, como son sus efectos anticonvulsivos, reducción del tono muscular, ataxia, sedación y ansiolíticos. Costa y cols. (1975) proponen que probablemente el diazepam y sus análogos actúan directamente sobre un sistema neuronal que regula otros sistemas neuronales, ellos señalaban que la acción farmacológica de estos compuestos puede ser debida a que facilitan los mecanismos sinápticos mediados por el GABA. Haefely et al. (1975) encontraron que el diazepam incrementa los niveles del GABA en el cordón espinal del gato y en la totalidad del cerebro en las ratas y ratones; este hallazgo no fue debido al incremento de la síntesis del GABA. Por otro lado Fuxe et al. (1975) relacionan la ingesta de BZ con el incremento de la actividad gabaérgica y una disminución en el disparo de las neuronas dopaminérgicas y norepinefrínicas; encuentran, además, que el diazepam imita los efectos de las drogas gabaérgicas y la clonidina reduciendo la presión sanguínea y haciendo más lenta la tasa de respiración.

Casi simultáneamente, en 1977, dos grupos de investigadores reportaron la presencia de saturación, alta afinidad y sitios de reconocimiento específico para las benzodiazepinas en el cerebro de la rata (Squires & Braestrup, 1977; Mohler & Okada, 1977). Squires y Braestrup (1977) presentaron evidencias suficientes para sugerir que el cerebro posee receptores específicos para las benzodiazepinas, los cuales median sus acciones farmacológicas. Postularon, además, la probabilidad de la existencia de un neurotransmisor endógeno que funciona como un ligando natural para el receptor benzodiazepínico. Ellos reportan que los sitios de unión para las benzodiazepinas se distribuyen desigualmente en el cerebro, encontrando una mayor concentración en la corteza frontal y occipital y una menor concentración en el bulbo, además en el sistema límbico, el hipocampo parece ser un importante sitio de unión para las benzodiazepinas con niveles intermedios de concentración (Squires & Braestrup, 1977.) Los receptores benzodiazepínicos son relativamente nuevos en la escala filogenética ya que no han sido encontrados en invertebrados ni en peces, así mismo se ha demostrado que estos receptores están distribuidos desigualmente en el cerebro, en donde las mayores concentraciones se encuentran en aquellas áreas cerebrales filogenéticamente más nuevas como la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala, hallándose en menor concentración en estructuras más viejas como el tálamo y el tallo cerebral (Nielson et al., 1978; Young & Kuhar, 1979).

Se han identificado tres tipos de receptores al GABA que difieren funcional y farmacológicamente: los receptores GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> y GABA<sub>C</sub>; en casi todas las áreas cerebrales, los receptores GABA<sub>A</sub> son los más abundantes (Lancel, 1999), son ionotrópicos y controlan un canal de cloro, los receptores GABA<sub>B</sub> son metabotrópicos y controlan un canal de potasio. Se sabe que el receptor GABA<sub>A</sub> es un complejo multifuncional que consiste de un canal de cloro (Cl<sup>-</sup>), el receptor GABA<sub>A</sub>, el receptor benzodiazepínico, sitios de reconocimiento para algunas drogas como los barbitúricos y convulsionantes; además se ha encontrado un sitio adicional para ciertos esteroides como la progesterona y sus metabolitos. Estos esteroides incrementan la unión de las benzodiazepinas y de algunos agonistas gabaérgicos. (Müller, 1995) (Fig. 1).

También se sabe que tanto las inhibiciones pre y post sinápticas son mediadas por los receptores GABA<sub>A</sub> que permiten la apertura del canal de Cl<sup>-</sup> de la membrana celular; sin embargo, estas sinapsis difieren en las concentraciones intracelulares de cloro lo que da lugar a la respuesta

electrofisiológica: depolarización o hiperpolarización (Müller,1995). Es decir, el receptor GABA<sub>A</sub> es una parte de la membrana del canal de cloro, cuando este receptor se ocupa por el GABA, permite la apertura del canal y la entrada del Cl<sup>-</sup> al interior de la membrana, su flujo al interior de la célula, y, a veces, inclusive al exterior de la célula, dependiendo del gradiente de concentración y el potencial de membrana.

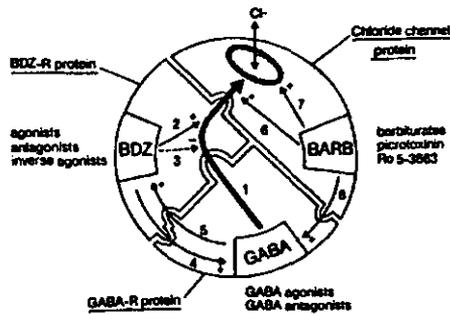


Fig. 1 Modelo hipotético del receptor GABA-benzodiazepínico (Tomado de Müller, 1995).

“Las benzodiazepinas en ausencia del GABA no tienen efectos en la conductancia clorídica de las neuronas....” (Haefely, 1989, pp 298). Haefely encontró que en el canal complejo clorídico-GABA<sub>A</sub>-benzodiazepínico existen al menos dos subunidades protéicas:  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales forman un complejo heterooligomérico, probablemente tetramérico, en donde la subunidad- $\alpha$  tiene sitios de unión para las benzodiazepinas (agonistas, antagonistas y agonistas inversos), y la subunidad- $\beta$  tiene el sitio de unión para el GABA y sitios de unión para los barbitúricos, los esteroides y algunos convulsionantes como la picrotoxina. Este hallazgo sugería un mecanismo “alostérico”; es decir, que ante la presencia de dos sitios de unión en un mismo complejo, el GABA incrementa la acción de las benzodiazepinas y estas a su vez incrementan la acción inhibitoria del GABA, debido a que permiten con mayor facilidad la apertura del canal de Cl<sup>-</sup> (Haefely, 1990 a). Se sabe también que las benzodiazepinas incrementan únicamente la frecuencia de apertura del canal de Cl<sup>-</sup>, sin afectar el tiempo de apertura (Müller, 1995) (Fig. 2).

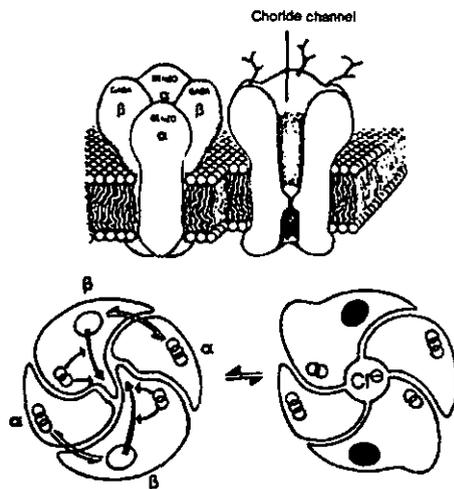


Fig. 2 Sitios de unión para el GABA y las benzodiazepinas  
Mecanismo alostérico (Tomado de Haefely, 1990).

El descubrimiento del flumazenil como el primer compuesto que competía con las clásicas benzodiazepinas antagonizando su actividad, fue hecho en el laboratorio de Haefely por Hunkeler y cols., en 1979. Esto permitió clasificar a los ligandos de los receptores benzodiazepínicos de acuerdo a su eficacia intrínseca, que es la capacidad para producir un cambio funcional en el receptor. Los agonistas son los ligandos que son capaces de activar al receptor y que tienen una alta eficacia intrínseca (+1). Los antagonistas son los ligandos que no son capaces de activar el receptor y que además bloquean a los agonistas para que no se unan a su receptor, tienen una eficacia intrínseca de cero. Estos compuestos pueden ser útiles para revertir los efectos de una sobredosis con agonistas benzodiazepínicos o para la recuperación después de la anestesia con BZ's, también tienen la capacidad de revertir los efectos de los agonistas inversos. Los agonistas parciales tienen una eficacia intrínseca intermedia entre los agonistas y antagonistas; tienen propiedades ansiolíticas y anticonvulsivas pero son menos eficaces para producir sedación y relajación muscular que los

agonistas. Los agonistas inversos son compuestos que reducen los efectos del GABA sobre la conductancia del Cl<sup>-</sup>, su eficacia intrínseca es negativa (-1), por lo tanto tiene un efecto opuesto a los agonistas, no pueden ser utilizados en la práctica terapéutica debido a que su administración produce ansiedad, convulsiones y aumento de vigilancia. Los agonistas parciales inversos antagonizan los efectos de los agonistas y agonistas parciales, pero a diferencia de los antagonistas, son ansiogénicos, aumentan la atención y tiene efectos promnésicos, por lo que son usados frecuentemente en algunos desórdenes del sueño, déficit de la atención y vigilancia, disturbios de aprendizaje y memoria, además para la intoxicación con algunos depresores del SNC como los barbitúricos (Fig. 3)

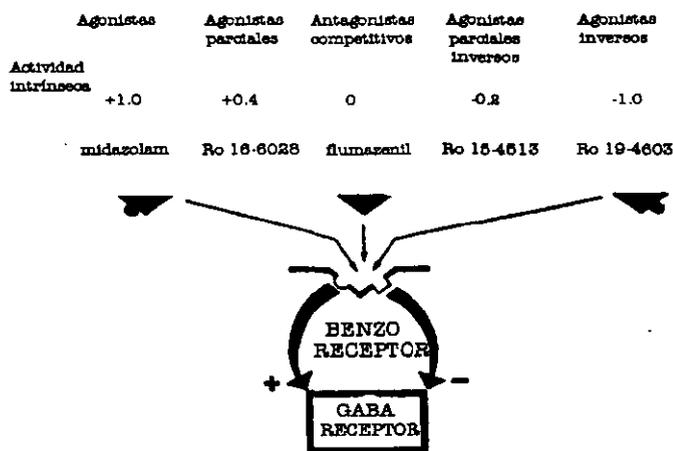


Fig. 3 Tipos de ligandos al receptor benzodiazepínico y su eficacia intrínseca (Tomado de Haefely, 1989).

Hipotéticamente hay quienes creen que los receptores no existirían sin una función específica que correspondiera a un ligando natural. En la búsqueda de éste, algunos investigadores identificaron en el cerebro y otros tejidos de humanos y animales, el N-desmetildiazepam que es un ligando endógeno, parecido al diazepam y al nordiazepam, sus concentraciones son muy pequeñas y también ha sido identificado en algunas plantas como los cereales y las papas, que podrían ser consideradas como BZs naturales. (Haefely 1989).

## 1.5 NEUROESTEROIDES Y GABA

Algunos datos actuales han confirmado que las mujeres en comparación con los hombres son más propensas, en el transcurso de sus vidas, a desarrollar trastornos de ansiedad (Pigott, 1999); estas diferencias sexuales muestran la participación de las hormonas femeninas en una mayor susceptibilidad para presentar este tipo de trastornos. Gran cantidad de evidencias (Paul & Purdy, 1992; Steiger et al., 1993) han demostrado que algunas hormonas esteroides tanto naturales como sintéticas actúan sobre el sistema nervioso central alterando la excitabilidad neuronal y producen diversos efectos tanto neuroendocrinológicos como conductuales. Debido a esta propiedad, en 1981 Baulieu (citado en Morrow et al., 1995) los nombró neuroesteroides o esteroides neuroactivos (Rupprecht, 1997).

El precursor de las hormonas esteroides es el colesterol, las fuentes predominantes de donde provienen son la corteza adrenal, las gónadas y el hígado, son muy liposolubles y se desplazan con facilidad a través de las membranas celulares, por lo que nunca están almacenadas y abandonan casi inmediatamente su lugar de origen. El proceso de transformación sucede de esta manera: como respuesta a varias hormonas peptídicas que provienen de la hipófisis anterior, en las suprarrenales o en las gónadas, el colesterol se convierte en una hormona esteroide, la hormona de la hipófisis induce a la enzima desmolasa para que produzca pregnenolona, la cual actúa como una prohormona, es decir, que actúa como hormona o que puede convertirse en otro tipo de hormona con propiedades endocrinas diferentes como es el caso de la progesterona, que a su vez actúa también como prohormona. En las gónadas se encuentran otras enzimas que a su vez transforman la pregnenolona en andrógenos, estos son llamados así debido a sus propiedades de andros (lo masculino), entre ellas la testosterona. Los andrógenos presentes en los ovarios son transformados a su vez en estrógenos; este proceso se denomina aromatización. Los estrógenos poseen importantes funciones entre ellas formar el cuerpo lúteo, influyen en los caracteres secundarios de las hembras, funciones metabólicas, conducta sexual e instinto materno y disminuyen durante la menopausia lo que origina desordenes fisiológicos (Nelson, 1996).

Los esteroides sexuales tienen también efectos sobre el SNC que pueden ser de dos tipos: la acción genómica que se presenta en un periodo muy prolongado de tiempo, requiriendo de minutos a horas para su síntesis protéica, y la acción no genómica que se hizo evidente por sus

efectos de muy corta latencia, de milisegundos a segundos, sobre la excitabilidad neuronal (Majewska, 1987).

Algunas de las enzimas que se encuentran en los ovarios y las adrenales son la 5 $\alpha$ -steroid reductasa y la 3 $\alpha$ -steroid oxidoreductasa, las cuales a partir de las hormonas primarias inactivas forman esteroides anestésicos como los metabolitos la progesterona: allopregnanolona y el mineralcorticoide: deoxicorticosterona (DOC), los cuales han sido considerados entre la serie de esteroides más potentes para producir sedación y anestesia (Majewska et al., 1986). Los neuroesteroides se sintetizan en el cerebro y en los nervios periféricos por las células gliales (Baulieu & Schumacher, 1997). Aunque casi todos los tejidos cerebrales son capaces de producir esteroides anestésicos la mayor síntesis de ellos se realiza en áreas como el bulbo olfatorio, la pituitaria anterior, el tegmento medial del cerebro, la médula, el hipotálamo y otras estructuras límbicas; lo que sugiere su función en la regulación de la conducta sexual, las emociones, el sueño y la vigilia, así como en otras actividades vitales (Majewska, 1987) (Fig. 4).

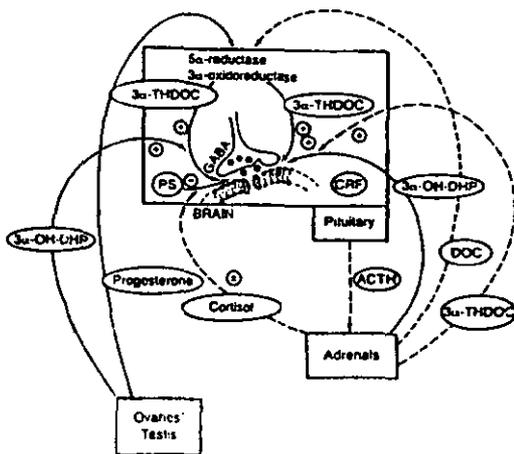


Fig. 4 Rutas teóricas de regulación de los esteroides para los receptores al GABA (Majewska, 1987).

Los efectos de los esteroides sobre la excitabilidad neuronal fueron inicialmente reportados por Cashin y Moravsek en 1927 (Paul & Purdy, 1992), quienes demuestran que después de una inyección vía intravenosa de colesterol se produce una acción anestésica en gatos; más tarde, en 1941, Selye describe las acciones sedantes e hipnóticas, rápidas y reversibles de varios esteroides sobre el SNC en la rata. Estos descubrimientos permitieron el desarrollo de estas sustancias como agentes anestésicos dentro de la práctica clínica.

Uno de los neuroesteroides más estudiados ha sido la progesterona, hormona sexual femenina que se sintetiza a partir de la pregnenolona (3 $\alpha$ -hidroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-one), y ésta a su vez a partir del colesterol. (Rupprecht, 1997). En el cerebro femenino, así como en el masculino, la progesterona se convierte en su metabolito, allopregnenolona (3 $\alpha$ -hidroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one). Estos compuestos han sido estudiados extensamente debido a sus propiedades sedantes (Bitran et al., 1991; Rupprecht et al., 1999), ansiolíticas (Bitran et al., 1991; Smith et al., 1987; Rupprecht, 1997; Wieland et al., 1991), hipnóticas (Rupprecht, 1997; Majewska, 1986, Lancel, 1999), anestésicas (Harrison, 1987; Majewska, 1986) y anticonvulsivas (Rupprecht, 1997; Paul & Purdy, 1992).

Los cambios rápidos en la excitabilidad neuronal provocados por los neuroesteroides que actúan inhibiendo o excitando, hizo pensar a los investigadores en un mecanismo de interacción entre estos compuestos y algún sistema de neurotransmisión. A partir de análisis autoradiográficos en ratas, el grupo de Majewska, encuentra una distribución uniforme entre la interacción de los neuroesteroides y los receptores al GABA, en algunas regiones cerebrales como son la corteza, el hipocampo, el tálamo, la amígdala, el núcleo caudado y el putamen. Este grupo de investigadores fue de los primeros en proponer un sitio de reconocimiento específico para los neuroesteroides en el complejo receptor gabaérgico, basándose en sus interacciones estructurales, estereoquímicas y sobretodo, debido a que estos compuestos semejan la actividad de los barbitúricos (Majewska, 1987). Más tarde, en 1985, Majewska observa que el colesterol incrementa la unión a los receptores del GABA y que algunos esteroides endógenos son potentes moduladores del complejo receptor GABA<sub>A</sub>, demostrando que la corticosterona y el sulfato de pregnanolona(SP) actúan como esteroides excitatorios modificando la unión del musimol el cual es un agonista gabaérgico. En 1986 reportan que los metabolitos reducidos de la progesterona: el 3 $\alpha$ -hidroxy-5 $\alpha$ -

dehidroprogesterone (allopregnanolona) y de la deoxicorticosterona: el  $3\alpha$ - $5\alpha$ -tetrahydrodeoxicorticosterona ( $3\alpha$ -THDOC), son potentes moduladores inhibitorios del complejo receptor gabaérgico interactuando en un sitio cercano o idéntico al de los barbitúricos, demostrando que estos metabolitos son de 700 a 1000 veces más eficaces que el fenobarbital en desplazar al agente convulsivo: t-butylbicyclophosphorothionate (Majewska et al., 1986).

Paul y Purdy (1992) han demostrado que los esteroides reducidos del anillo-A  $3\alpha$ -hydroxy entre ellos la allopregnanolona y la allotetrahydroDOC, se ligan a los receptores GABA<sub>A</sub> incrementando la frecuencia y el tiempo de apertura del canal de Cl<sup>-</sup> y, por su alta afinidad, pueden ser comparados con las benzodiazepinas. Sin embargo, el sitio de reconocimiento sobre el receptor gabaérgico podría ser diferente al de las BZs y al de los barbitúricos, debido a que se ha encontrado que los antagonistas benzodiazepínicos no tienen la habilidad de alterar los efectos de la allopregnanolona, en el aumento de la conductancia del Cl. Ellos sugieren una interacción alostérica positiva entre las el sitio de unión a las BZs, los esteroides y el sitio de reconocimiento al GABA (Morrow, 1995). Es por ello que estos investigadores proponen un papel importante de los neuroesteroides en la respuesta del organismo al stress, así como en otros desórdenes neuropsiquiátricos, la epilepsia o el síndrome premenstrual (Purdy et al., 1990). Wielan et al. (1991) corroboran los efectos similares entre el diazepam y clordiazepóxido con los metabolitos de la progesterona y deoxicorticosterona:  $3\alpha$ -OH-DHP y  $5\alpha$ -THDOC; sin embargo, el antagonista BZ: CGS-8216, tiene la capacidad de bloquear los efectos ansiolíticos del diazepam en tanto que no es capaz de bloquear los efectos de la allopregnanolona, lo cual puede soportar la idea de un sitio de reconocimiento diferente del receptor BZ.

Se ha detectado que la disminución en los niveles circulantes de progesterona y allopregnanolona se relaciona con algunos padecimientos femeninos como el síndrome premenstrual y la depresión post-parto, con síntomas como el incremento de la tensión, ansiedad, irritabilidad y agotamiento. Por otro lado, se ha encontrado que la segregación de mayores cantidades de estos esteroides se relacionan con la fase ovulatoria del ciclo menstrual y el embarazo, por lo cual se ha hipotetizado que estos esteroides pueden ser considerados como ansiolíticos naturales ocasionando una auto-dependencia y, la disminución abrupta en los niveles de estas hormonas se observa como un síndrome de abstinencia, como sucede en el síndrome premenstrual y el post-parto (Majewska,

1987; Smith et al., 1998).

También se ha observado que al discontinuar abruptamente el uso de sustancia sedantes como las benzodiazepinas y el alcohol, se presenta el síndrome de abstinencia con síntomas parecidos al síndrome premenstrual (Smith et al., 1998). McAuley et al., (1995) reportan que administrar 300mg de progesterona vía oral conjuntamente con una inyección intravenosa de la BZ triazolam, en mujeres después de la menopausia, la administración de progesterona da como resultado una mayor sensibilidad al triazolam. Más tarde, en 1999, realizaron un estudio con mujeres jóvenes administrando 2 mg de alprazolam vía oral durante la fase folicular del ciclo menstrual (día 1-14), donde el estrógeno es la hormona predominante, y durante la fase lútea (día 15- al inicio de la menstruación), donde la hormona predominante es la progesterona, con la hipótesis que durante la fase lútea habría un empeoramiento psicomotor debido a las cantidades de progesterona; sin embargo, sus resultados muestran que las fluctuaciones en los niveles de progesterona durante las diferentes fases del ciclo menstrual no influyen la farmacodinamia del alprazolam. Los resultados contradictorios entre ambos estudios hacen pensar que se deben probablemente a las diferencias entre la BZ administrada, la vía de administración, la dosis, los niveles de progesterona circulantes y el status menstrual (McAuley & Friedman, 1999). Wit y Rukstalis (1997) encontraron resultados similares, reportando que los efectos sedantes del triazolam no se incrementan significativamente durante la fase lútea. Sin embargo, Ellinwood et al. (1984) encontraron que el diazepam induce un empeoramiento psicomotor durante la fase lútea en comparación con la fase folicular y reportaron que las mujeres con anticonceptivos orales y una dosis estándar de diazepam durante la menstruación presentan una ligera intoxicación (McAuley & Friedman, 1999). Para comprobar los efectos ansiolíticos de la allopregnanolona, Fernández-Guasti y Picazo administraron en ratas el antagonista BZ: flumazenil, comprobando que la reducción de la ansiedad producida por este metabolito es bloqueada por el flumazenil, de esta manera explican que las características observadas durante el embarazo y otras fases del ciclo estral, pueden ser bloqueadas por el receptor antagonista GABA<sub>A</sub>. Encontraron además que la 3 $\alpha$ -hidroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one es más eficaz que la progesterona y puede ser el responsable en la reducción de la ansiedad durante la fase del proestro tardío. (Fernández-Guasti & Picazo, 1995).

Además hay estudios que demuestran la necesidad del ajuste en la dosis del medicamento

dependiendo del sexo, debido a que existen diferencias en la absorción, bioavilidad, distribución, metabolismo y efectos del ciclo menstrual; es decir, el peso corporal, distribución de grasa, substratos anatómicos y fluctuaciones hormonales, factores que determinan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las drogas psicotrópicas. Lo que sugiere que las mujeres secretan menos ácido gástrico que los hombres, que algunas drogas tiene alta afinidad con el tejido adiposo (siendo el caso del diazepam), que el tiempo de tránsito gastrointestinal varía a través del ciclo menstrual siendo más prolongado durante la fase lútea y que la tasa de eliminación en las mujeres es más lenta. (Yonkers et al., 1992). En base a estas características muchos estudios han explicado las diferencias sexuales en la respuesta a los psicofármacos.

## **I.6 ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL, BENZODIAZEPINAS Y DIFERENCIAS SEXUALES**

A partir de que Berger, en 1929, demostró la posibilidad de registrar potenciales eléctricos en el cerebro humano, el método de la electroencefalografía (EEG) ha sido muy frecuentemente utilizado tanto para el diagnóstico clínico de algunos padecimientos que afectan la fisiología del sistema nervioso como una herramienta que permite describir las características electrofisiológicas de los medicamentos psicotrópicos que son utilizados en la práctica médica y de aquellos que están en una fase temprana de investigación para su introducción en la terapéutica. Ya desde 1931 Berger reporta cambios electroencefalográficos después de la ingesta de drogas psicotrópicas como los barbitúricos, la cocaína y la morfina (citado en Herrmann & Schaerer, 1935). Más tarde, otros estudios definen más claramente la dependencia del patrón de la curva del EEG de una gran variedad de factores internos y externos que influyen el funcionamiento físico y químico del cerebro.

Además, para determinar las diferencias sexuales se han realizado una gran cantidad de estudios tanto de la estructura anatómica como del funcionamiento metabólico, químico y eléctrico del cerebro de hombres y mujeres. Estas diferencias en la fisiología propia de cada género se expresan a nivel cerebral, corporal y hormonal, repercutiendo en las áreas afectivas, cognitivas y conductuales. Es por ello de esperarse que además se refleje en “la actividad eléctrica espontánea que es el resultado de la organización de la red neuronal subyacente (Bullock y Basar, 1988), y de

las influencias activadoras e inhibitorias que recibe (Steriade et al., 1990 citado en Corsi-Cabrera, 1995, pp 304). Para el desarrollo de un análisis riguroso de investigación a partir del análisis de la actividad eléctrica cerebral, es necesario evaluar las características complejas, cuantitativas y cualitativas, del EEG para poder así ser sometidas a un adecuado análisis estadístico que nos permita corroborar la hipótesis que estamos trabajando. Para tal propósito se han desarrollado y perfeccionado métodos electrónicos y matemáticos que analizan la señal que pretendemos investigar. Entre los métodos computacionales que más se utilizan están el análisis espectral que se obtiene mediante la transformada rápida de Fourier (TRF), el cual nos proporciona un espectro de potencia (potencia absoluta [PA] ) al descomponer la señal compleja en todas las frecuencias que la componen. Además, para estudiar el grado de acoplamiento temporal entre las distintas áreas de la corteza cerebral, uno de los métodos que se utiliza es el análisis de correlación que nos da información sobre el grado de semejanza morfológica (fase y polaridad) entre las señales EEG, siendo mayor correlación a menor diferenciación funcional y viceversa. Es así que la correlación interhemisférica nos da el grado de semejanza entre las zonas homólogas de ambos hemisferios y la correlación intrahemisférica entre las derivaciones de un mismo hemisferio. De esta manera, el análisis cuantitativo del EEG ha permitido conocer el funcionamiento eléctrico en algunos de los procesos que suceden en el cerebro y, por lo tanto, es una herramienta básica para el estudio de la fisiología del sueño y en el caso que nos atañe para medir los cambios EEG en relación con el sexo y el tratamiento farmacológico.

Como base teórica para la presente investigación, se pueden mencionar algunos de los estudios que se han realizado en relación a los cambios EEG que se presentan antes y después de la ingesta de benzodiazepinas y, por otro lado, en relación a las diferencias sexuales y, en mujeres durante las diferentes etapas del ciclo menstrual.

La pharmaco-electroencephalography constituye el método más sensible para describir los efectos de los fármacos sobre el funcionamiento del SNC en el hombre (Herrmann & Schaerer, 1935). En el caso de las benzodiazepinas permite determinar el nivel de sedación y por lo tanto la elección correcta de la droga (Sierra et al., 1993). Algunos estudios han reportado los cambios EEG que se presentan en vigilia, después de la ingesta de benzodiazepinas y algunos de ellos concuerdan en que las frecuencias de alfa disminuyen, en tanto que la banda de beta se ve incrementada.

También se han observado diferencias en otras bandas dependiendo la BZ y la dosis que se esté evaluando (Manmaru & Matsuura, 1989). Ott (1984), en un estudio donde administró 10mg de diazepam, 2mg de flunitracepam, 2mg. de lormetacepam y un placebo, en 8 sujetos sanos, encontró que tanto el flunitracepam como el diazepam incrementan la proporción de beta. En otro estudio, Coppola y Herrmann (1987) administraron 10 mg de diazepam, 75 mg de amitriptyline, 75 mg de chlorpromazine y un placebo, en sujetos sanos. Después de 3 horas de ser administrada la dosis observaron que el diazepam incrementó las frecuencias rápidas, sobre todo para beta rápido. La amitriptylina incrementa las ondas lentas y disminuye la banda de alfa así como de beta rápido. La chlorpromazina incrementa theta y en las regiones occipitales disminuye beta rápida y en las centrales incrementa toda la banda de beta. En otros estudios realizados con personas que consumen benzodiazepinas de manera sistemática, se ha reportado también que las frecuencias de alfa disminuyen y la banda de beta aumenta (Gentil-Filho, 1980; Ladewing & Schwarz, 1980). También se han encontrado cambios en las frecuencia lentas de acuerdo a la dosis y tiempo de registro. Manmaru y Matsuura (1989), en un estudio realizado en hombres sanos, administraron 29mg. de medazepam y luego 10mg de diazepam, ambas durante una semana, después 18 hrs de haber consumido la última dosis registran la actividad EEG y encuentran cambios en la banda delta asociados con la sedación y diferencias entre ambos compuestos. El medazepam disminuye la potencia absoluta de delta en las regiones parietales, en prefrontal y central izquierdos, en tanto que para el diazepam no encuentran cambios para la potencia absoluta de delta y theta, pero sí un ligero incremento en la potencia relativa de delta en las regiones centrales y occipitales. Greenblatt et al. (1989) proponen que estos hallazgos se deben a que las benzodiazepinas reducen el nivel intrínseco de activación y los sujetos como compensación tienden a forzar un estado de vigilancia provocando un aumento en la actividad de alta frecuencia. Iwaya, Morita y Miyoshi (1989) creen que el aumento de beta puede ser un indicador del poder ansiolítico de estos fármacos (en Sierra et al., 1993).

En relación a las diferencias sexuales algunas evidencias han mostrado un grado de especialización hemisférica mayor en los hombres que en las mujeres; en ellas, la organización cortical es más difusa y homogénea, estas diferencias se observan en la activación EEG. En los hombres se observa una mayor activación del hemisferio implicado en un tipo de procesamiento de la información, y en las mujeres la activación es bilateral. A nivel funcional esto explica que los

hombres utilizan más un procesamiento “tipo hemisferio izquierdo” para la resolución de tareas analíticas y para las espaciales uno “tipo hemisferio derecho”, en tanto que las mujeres aplican sus estrategias simultáneamente (para una revisión véase Corsi-Cabrera, 1995). Fehlow (1976) reporta los resultados del análisis de 1500 EEG en sujetos de todas las edades, encontrando un considerable incremento de actividad beta en el sexo femenino y en los hombres observa una mayor cantidad de alfa “puro” y el incremento en las frecuencias de bajo voltaje, interpretando el aumento de alfa como una disminución en la vigilancia y las frecuencias de beta las asocia con un parámetro de emocionalidad. Las diferencias sexuales también se han hecho evidentes en diversos estudios realizados en el laboratorio con análisis del EEG, observándose que durante la vigilia con ojos abiertos y cerrados la correlación interhemisférica entre las regiones centrales y occipitales es mayor en las mujeres y en las áreas frontales es mayor en los hombres; la correlación intrahemisférica es mayor en las mujeres en las regiones fronto-occipitales del hemisferio izquierdo y en los hombres en las fronto-temporales y fronto-centrales de ambos hemisferios (Arce et al., 1991). En otro estudio se encontró que la correlación interhemisférica de alfa es mayor en las mujeres que en los hombres, observándose también para la banda theta aunque menos significativamente (Corsi-Cabrera et al., 1989). Otros estudios han señalado diferencias sexuales en la coherencia EEG durante una tarea de rotación mental (Rescher & Rappelsberger, 1999), de memoria verbal (Volf & Razumnikova, 1999), habilidades espaciales (Corsi-Cabrera et al., 1997), tareas analíticas, espaciales y combinadas (Corsi-Cabrera et al., 1993). Todos estos estudios concuerdan en que las mujeres presentan una mayor simetría interhemisférica.

En cuanto a las fluctuaciones hormonales en las diferentes etapas del ciclo menstrual, se han encontrado también cambios a nivel del EEG. En un estudio se registró la actividad eléctrica en mujeres durante un ciclo menstrual completo, cada tercer día, encontrándose que la potencia absoluta de todas las bandas fue menor durante la fase lútea, en el periodo premenstrual aumenta la PA de delta, theta y alfa1 – este aumento de las bandas lentas puede explicarse como una disminución de la activación cortical durante esta fase – para las frecuencias rápidas alfa2, beta1 y beta2 aumenta durante y después de la menstruación –indicando una mayor activación cortical. También se observó que la correlación interhemisférica aumentó en las áreas frontales durante la ovulación y en occipitales durante el periodo premenstrual (Solís-Ortiz, 1994). Este hallazgo

con cuerda con el hecho de que durante la ovulación se acentúa el “patrón femenino” debido al aumento de los niveles hormonales. El aumento de la potencia de las bandas lentas (delta, theta y alfa) se ha relacionado con procesos corticales inhibitorios (Steriade et al., 1990) y con estados psicológicos caracterizados por un decremento del nivel de alerta y de la capacidad cognoscitiva.

Con el propósito de investigar si los efectos del diazepam sobre el EEG dependen del sexo o del status hormonal, Ugalde et al. (1998) trabajaron con ratas hembras y machos que fueron gonadectomizadas después de la pubertad, formando 6 grupos: 2 grupos control, hembras y machos, 10 machos con tratamiento de testosterona, 10 con tratamiento de 5- $\alpha$ -dehidrotestosterona, 10 hembras con progesterona y 10 con estradiol; todos los sujetos recibieron 2 mg de diazepam. Encontraron que el diazepam tiene efectos diferentes sobre el EEG de machos y hembras, en los machos se incrementó la PA de las frecuencias rápidas: alfa, beta1 y beta2; aumentó también la correlación interparietal de delta y disminuyó la de theta y beta1. En las hembras el diazepam disminuyó la PA del theta lento y rápido, e incrementó también las frecuencias rápidas pero en menor grado que en los machos. En los grupos de machos que estuvieron bajo tratamiento hormonal no se observaron diferencias con el grupo control; en tanto que las hembras sí mostraron diferencias. En el grupo de hembras bajo tratamiento con estradiol no se observó la disminución de la PA del theta lento y rápido, en tanto que la PA de las frecuencias rápidas se ve más aumentada que en el grupo control y, de manera similar al grupo de machos. En donde se encontraron mayores diferencias fue en el grupo de hembras bajo tratamiento con progesterona, en ellas se observó una marcada respuesta asimétrica interparietal que no mostraron ninguno de los otros grupos, debido a que el diazepam disminuyó la PA en el parietal izquierdo para la banda de theta, y en el derecho la PA de alfa, beta1 y beta2.

Estos hallazgos llevaron al grupo del laboratorio a explorar lo que sucede en sujetos humanos de ambos sexos cuando se les administra un compuesto benzodiazepínico, agonista típico del receptor gabaérgico complejo, como es el caso del diazepam. Con la hipótesis que al presentar los hombres y las mujeres características diferentes en los niveles de esteroides sexuales, progesterona y estrógenos, mediados por el receptor gabaérgico; habría que esperar una respuesta electrofisiológica diferente ante la administración del fármaco.

## **II. MÉTOD O**

### **II.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Algunas investigaciones realizadas tanto en humanos como en animales han reportado diferencias sexuales en la actividad eléctrica cerebral y en el acoplamiento temporal entre las diferentes regiones corticales. Por otro lado, se sabe que la respuesta electroencefalográfica después de la ingesta de benzodiazepinas varía tanto en vigilia como en sueño, así como en el desempeño de tareas cognitivas. Los compuestos benzodiazepínicos, al igual que algunos esteroides sexuales, actúan sobre los receptores del GABAA. Sin embargo, la diferencias entre hombres y mujeres en el EEG y en el grado de acoplamiento temporal después de la ingesta de benzodiazepinas, hasta donde sabemos, aún no han sido exploradas.

### **II.2 OBJETIVO**

El propósito del presente trabajo fue analizar las diferencias sexuales en la respuesta a una dosis ansiolítica (5 mg) de diazepam, evaluadas mediante la actividad eléctrica cerebral en reposo con ojos abiertos y cerrados.

### **II.3 HIPÓTESIS**

La actividad eléctrica cerebral se modificará después de la administración del diazepam y en comparación con el placebo.

Estas modificaciones en la respuesta electroencefalográfica al diazepam serán diferentes en hombres y mujeres.

### **II.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES**

#### **Variables independientes**

1) Sexo: Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen al macho de la hembra entre los individuos de la misma especie (TEIDE, 1984).

2) Diazepam: benzodiazepina prototípica, fármaco utilizado para los trastornos de ansiedad,

estado epiléptico, relajación del músculo estriado, medicación preanestésica y síndrome de abstinencia al alcohol

3) Placebo: Preparado inactivo que tiene un aspecto exterior igual al del preparado terapéuticamente activo, con el mismo gusto y olor, pero no contiene las sustancias medicinales que hay en el activo (DORSCH, 1976).

### **Variables dependientes**

1) Actividad eléctrica cerebral: Fenómenos eléctricos que se desarrollan en el encéfalo, consistentes en oscilaciones de potencial.

Variables electroencefalográficas:

a) Potencia absoluta (PA). Cantidad de energía obtenida mediante la transformada rápida de Fourier, en cada una de las siguientes bandas del espectro de potencia, los valores se dan en frecuencias o Hertz (Hz): delta de 1.5 a 3.5 Hz., theta de 4.0 a 7.5 Hz., alfa1 de 8.0 a 9.5 Hz., alfa2 de 10.0 a 12.5 Hz., beta1 de 13.0 a 17.5 Hz. y beta2 de 18.0 a 25.0 Hz.

b) Potencia relativa (PR). Proporción de cada una de las bandas de frecuencia antes mencionadas de la banda total de la señal de EEG. Se obtiene dividiendo la potencia absoluta de cada banda sobre la potencia absoluta total.

c) Correlación interhemisférica (INTERr). Grado de semejanza de la actividad EEG entre las zonas homólogas de ambos hemisferios cerebrales obtenida mediante la correlación producto momento de Pearson entre los valores de amplitud de las dos señales para cada una de las mismas bandas.

d) Correlación intrahemisférica (INTRAr). Grado de semejanza de la actividad EEG entre los pares de derivaciones del mismo hemisferio obtenida de la misma manera que la correlación interhemisférica.

## **II.5 SUJETOS**

En la presente investigación participaron 18 sujetos humanos voluntarios, 9 hombres y 9 mujeres entre los 22 y 30 años de edad, que de acuerdo con su historia clínica no tenían antecedentes de consumo de drogas o algún otro fármaco que afecte al SNC, sin problemas neurológicos aparentes, diestros de acuerdo a la prueba de lateralidad de Annett (Annett, 1967) y, las mujeres con ciclos menstruales regulares, es decir, que presentan su sangrado regularmente cada

28 ± 3 días. Del grupo de mujeres 2 de ellas se encontraban en la fase premenstrual, 3 en menstruación y 4 en la fase ovulatoria.

Los sujetos fueron informados acerca de las condiciones del experimento y dieron su consentimiento para asistir durante un promedio de 5 hrs, en dos ocasiones diferentes, con una separación para los hombres de 3 a 5 semanas, en tanto que para las mujeres se controló que durante ambas sesiones cursaran por la misma etapa del ciclo menstrual. Los 3 días previos al experimento todos los sujetos contaron con ciclos regulares de sueño y no fue permitido consumir alcohol o cantidades de cafeína o nicotina excesivas a las habituales.

## **II.6 PROCEDIMIENTO**

Previamente a los días de registro cada sujeto por separado fue evaluado con base en una historia clínica con el fin de descartar posible daño neurológico, antecedentes de consumo de drogas u otro problema físico que pudiese intervenir con la administración del diazepam, posteriormente se aplicó la prueba de lateralidad de Annet que consiste en realizar 10 tareas sencillas; a saber: escribir, cortar, cepillarse el pelo, cepillarse los dientes, beber en una taza, ensartar una aguja, clavar un clavo, patear una pelota, aventar una pelota y observar a través de un tubo, realizadas una sola vez y de manera breve, para determinar lateralidad diestra. En cuanto a las mujeres fueron además evaluadas con un cuestionario de síntomas menstruales para descartar alteraciones hormonales, el uso de hormonas como anticonceptivos y determinar la regularidad de su ciclo menstrual.

En ambos días de registro, los sujetos se presentaron en el Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología de la UNAM entre las 9:00 y 10:00 A.M. Para comenzar se les entrevistó para saber si habían consumido alcohol o cantidades mayores a las habituales, de cafeína o nicotina los 3 días previos al experimento y si presentaban algún tipo de privación de sueño. Se procedió a la colocación de los electrodos y al registro electroencefalográfico de la línea base con ojos abiertos y ojos cerrados.

Al término de esta fase del experimento se administró el fármaco o placebo (según fuera la ocasión). Para la ingesta del medicamento se llevó a cabo un diseño doble ciego, contrabalanceado, donde a cada sujeto se le administró aleatoriamente el fármaco o el placebo en la primera o segunda

ocasión.

Una vez transcurridas dos horas se llevó a cabo el segundo registro EEG con ojos abiertos y ojos cerrados.

### **Registro electroencefalográfico**

En una cámara sonoamortiguada y faradizada se llevaron a cabo los registros EEG.

La actividad EEG se registró monopolarmente con electrodos referidos ipsilateralmente, en 12 derivaciones de acuerdo al Sistema 10-20 Internacional en las áreas prefrontales (FP1 y FP2), frontales (F3 y F4), centrales (C3 y C4), temporales (T3 y T4), parietales (P3 y P4) y occipitales (O1 y O2), referidos ipsilateralmente al auricular derecho (A2) y auricular izquierdo (A1).

Se utilizó un Polígrafo Grass modelo 8-20E con un filtro para pasa altas de 1 Hz y para pasa bajas de 35 Hz para la actividad general, en tanto que los filtros para el ojo fueron de 0.1 Hz pasa altas y 15 Hz pasa bajas. La impedancia de los electrodos en todos los casos fue menor de 10 K $\Omega$ .

La señal se capturó en línea con una computadora tipo PC y con un convertidor analógico-digital de 12 bits de resolución, con el programa CAPTUSEN (Guevara et al., 2000). Se seleccionaron las primeras 20 épocas, libres de artefactos, de 2seg cada una, para cada derivación. La frecuencia de muestreo fue de 256 Hz y 512 puntos de definición para cada segmento.

## **II.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez obtenida la muestra se procedió a la obtención de la potencia absoluta (PA), potencia relativa (PR), correlación interhemisférica (INTERr) y correlación intrahemisférica (INTRAr), a partir del programa POTENCOR elaborado por el Dr. Miguel Ángel Guevara.

### **Potencia absoluta**

Los valores de la PA se normalizaron transformando los datos de cada sujeto por banda, condición y derivación para obtener el logaritmo natural de acuerdo a la fórmula (John, 1987) :

$$y = \ln (x)$$

### **Potencia relativa**

Para la PR los valores de cada sujeto por banda, condición y derivación fueron normalizados con la transformación logarítmica (John, 1987)

$$y = \log \{ x / (100-x) \}$$

### Correlación interhemisférica e intrahemisférica

Para la normalización de los valores de la INTERr y la INTRAr de cada sujeto por banda, condición y derivación, los datos se transformaron a puntuaciones Z de Fisher por medio de la fórmula (Guilford y Fruchter, 1984) :

$$Z = 1.1513 \text{ Log}_{10} \frac{(1 + r)}{(1 - r)}$$

Las bandas que se analizaron fueron:

Delta ( $\delta$ )	=	1.5-3.5 Hz
Theta ( $\theta$ )	=	4.0-7.5 Hz
Alfa1 ( $\alpha$ 1)	=	8.0-9.5 Hz
Alfa2 ( $\alpha$ 2)	=	10.0-12.5 Hz
Beta1 ( $\beta$ 1)	=	13.0-17.5 Hz
Beta2 ( $\beta$ 2)	=	18.0-25.5 Hz

Para las siguientes derivaciones: FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1, O2.

Al analizar la señal fuera de línea encontramos que las derivaciones temporales izquierdas y derechas (T3 y T4) presentaban mucho ruido y contaminaban la señal por lo que se tomó la decisión de eliminarlas.

Se realizaron los siguientes análisis estadísticos de la actividad EEG para la PA, PR, INTERr y INTRAr; con ojos abiertos y ojos cerrados, para cada banda por separado.

1) Diferencias sexuales: Comparaciones entre el grupo de hombres y el de mujeres después de la administración del fármaco, realizados con análisis de varianza (ANDEVAs) mixtos de tres factores (sexo, tratamiento y derivaciones), a partir de los cuales se obtuvieron análisis de comparaciones múltiples con la F de Tukey.

2) Efecto del diazepam en hombres y mujeres: Comparaciones intragrupos - cada sexo por separado - antes y después de la administración del fármaco, realizados con ANDEVAs de medidas repetidas de tres factores (condición, tratamiento y derivaciones), con el subsecuente análisis de comparaciones múltiples.

Para considerar los resultados significativos se aceptó una probabilidad de  $p \leq 0.05$

### **III. RESULTADOS**

Los resultados que se presentan a continuación tanto para las diferencias sexuales como para los grupos de hombres y mujeres por separado, son para el análisis de la señal EEG con ojos abiertos debido a que los resultados con ojos cerrados, son muy similares a los de ojos abiertos, por lo que no consideramos necesario presentarlos.

Los resultados del efecto principal de derivaciones no se describirán ya que se considera que no aportan datos nuevos al presente estudio. No se corroboran diferencias sexuales con el efecto placebo.

#### **III.1 DIFERENCIAS SEXUALES EN EL EFECTO DEL DIAZEPAM**

Los ANDEVAs y el análisis de comparaciones múltiples de Tukey que se describen, son para los resultados significativos de los efectos principales, tratamiento ( placebo versus diazepam), sexo ( hombres versus mujeres), y para las interacciones, tratamiento por sexo, tratamiento por sexo por derivaciones, tratamiento por derivaciones y sexo por derivaciones; para la potencia absoluta, la potencia relativa, la INTERr y la INTRAr.

### Potencia absoluta

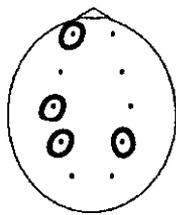
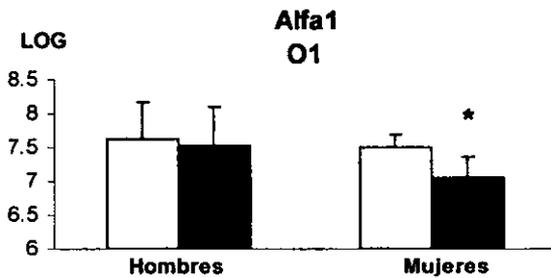
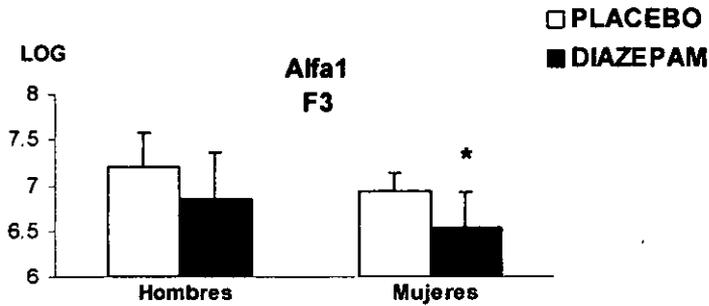
La tabla 1 muestra los resultados de los ANDEVAs. Como puede verse los efectos principales no fueron significativos para ninguna banda.

La interacción sexo por tratamiento por derivaciones para la banda alfa1 mostró que la PA es significativamente menor con la administración del diazepam en comparación con el placebo, tanto en hombres como en mujeres, pero en diferentes regiones corticales; en el caso de los hombres la potencia absoluta es menor en FP1, C3, P3 y P4, en tanto que en las mujeres es menor en F3, F4, P4 y O1. Las diferencias sexuales en el efecto del diazepam se acentúan en F3 y O1, se encontró que en estas derivaciones las mujeres tienen menos PA ( Fig.1).

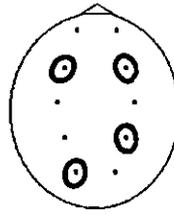
Adicionalmente se encontró una interacción de sexo por derivaciones, significativa para la banda delta; la PA en las mujeres es mayor que en los hombres pero solamente en occipital derecho (O2).

TABLA 1. Valores de probabilidad para la potencia absoluta, con ojos abiertos, obtenidos con los ANDEVA's: Tratamiento (A), Sexo (B) y Derivaciones (C).

	Efectos principales		Interacciones			
	A	B	A x B	A x B x C	A x C	B x C
Delta						.0041
Theta						
Alfa1				.0222		
Alfa2						
Beta1						
Beta2						



HOMBRES



MUJERES

Fig. 1 Media y error estándar de la potencia absoluta transformada a logaritmos, para hombres y mujeres con el placebo y el diazepam en la región frontal izquierda (F3) y occipital izquierda (O1). En las mujeres la potencia disminuye significativamente después de diazepam en comparación con los hombres (arriba). Vista superior de la cabeza, con las derivaciones registradas de acuerdo al sistema internacional 10-20; se señalan las regiones corticales que mostraron diferencias significativas para los hombres y para las mujeres

### Potencia relativa

Los valores significativos de la PR se muestran en la tabla 2. Para el efecto principal tratamiento, se observan diferencias significativas en las bandas de alfa1, beta1 y beta2. La PR de alfa1 disminuye, mientras que la de beta1 y beta 2 aumenta con el diazepam (Fig. 2)

El efecto principal de sexo no fue significativo para ninguna banda, ni la interacción sexo por tratamiento.

La interacción tratamiento por derivación fue significativa para beta1. La PR de beta1 es mayor con el diazepam, independientemente del sexo, en casi todas las derivaciones registradas con excepción de los prefrontales y central izquierdo, en donde no se observaron cambios significativos. La potencia de beta 1 con placebo es mayor en las regiones prefrontales que en las posteriores, estas diferencias entre las regiones corticales desaparecen al administrar diazepam con excepción de la región prefrontal derecha y frontal izquierda versus parietal izquierdo.

Además la interacción sexo por derivación fue significativa para delta, la PR fue mayor en mujeres que en hombres en P3, O1 y O2.

TABLA 2. Valores de probabilidad para la potencia relativa, con ojos abiertos, obtenidos con los ANDEVA's: Tratamiento (A), Sexo (B) y Derivaciones (C).

	Efectos principales		Interacciones			
	A	B	A x B	A x B x C	A x C	B x C
Delta						.0212
Theta						
Alfa1	.0047					
Alfa2						
Beta1	.0010				.0144	
Beta2	.0002					

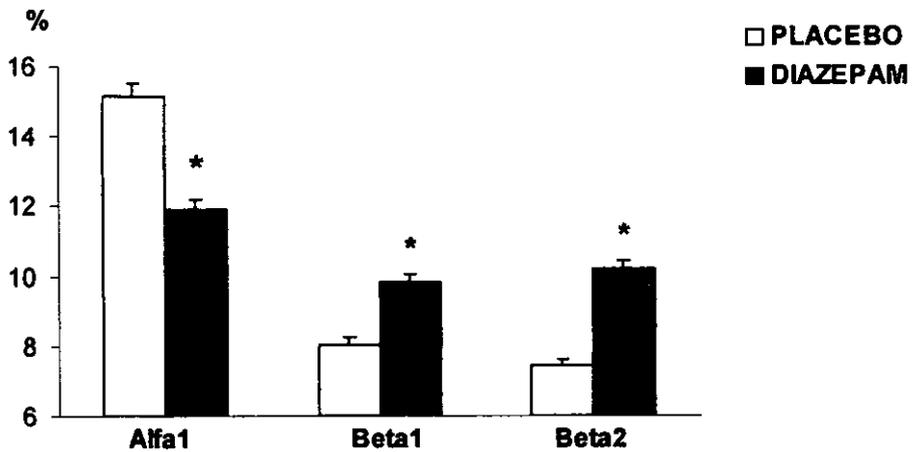


Fig. 2 Media y error estándar de la potencia relativa. Efecto principal de tratamiento: después de la administración del diazepam la potencia relativa disminuye significativamente en la banda alfa y aumenta en las bandas beta1 y beta2.

### Correlación interhemisférica

Los resultados de la INTERr (Tabla 3) muestran que la correlación de beta2 es mayor con el diazepam en toda la corteza independientemente del sexo.

En tanto que la interacción de sexo por tratamiento muestra que la INTERr de Beta1 aumenta con el diazepam únicamente en los hombres, a pesar de que la correlación tanto con diazepam como con placebo es mayor en las mujeres (fig. 3).

Adicionalmente la interacción sexo por derivación muestra que la INTERr de las mujeres es mayor que la de los hombres, en la banda de Delta en las regiones prefrontales (FP1-FP2), centrales (C3-C4), parietales (P3-P4) y occipitales (O1-O2).

TABLA 3. Valores de probabilidad para la correlación interhemisférica, con ojos abiertos, obtenidos con los ANDEVA's: Tratamiento (A), Sexo (B) y Derivaciones (C).

	Efectos principales		Interacciones			
	A	B	A x B	A x B x C	A x C	B x C
Delta		.0118				.0248
Theta						
Alfa1						
Alfa2						
Beta1	.0268		.0325			
Beta2	.0164					

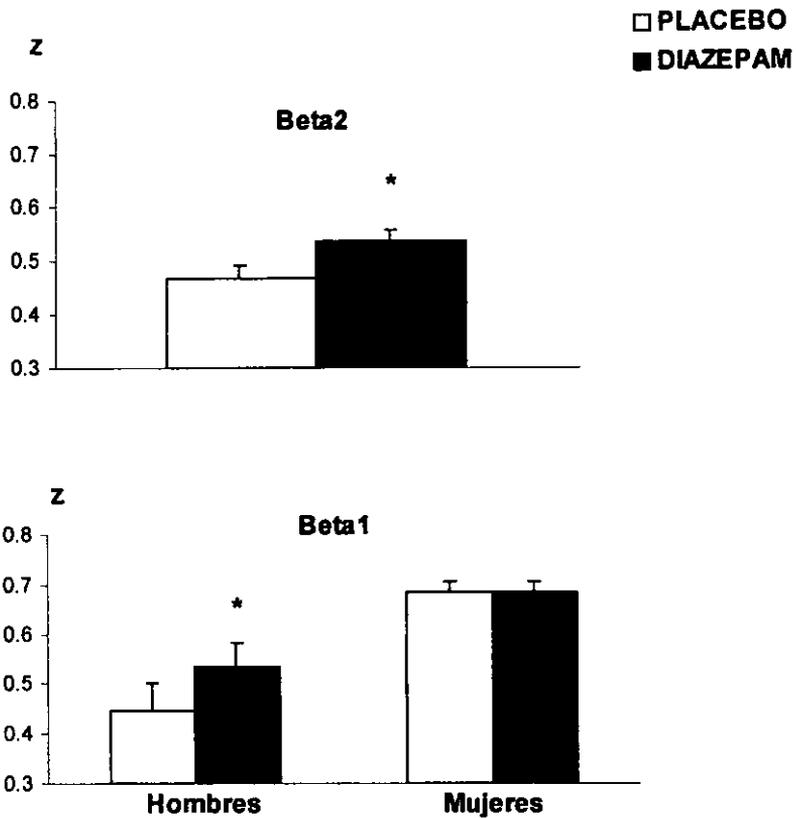


Fig. 3 Media y error estándar de la correlación interhemisférica, transformada a puntajes Z de Fisher. Efecto principal de tratamiento para beta2 (arriba); la correlación es mayor con el diazepam. Interacción tratamiento por sexo para beta1, la correlación es mayor significativamente en los hombres con la administración del diazepam, mientras que en las mujeres no se presentan estas diferencias (abajo).

### Correlación intrahemisférica

Se encontraron diferencias significativas para la interacción tratamiento por derivación en todas las bandas con excepción de alfa1 y beta2 (Tabla 4). El análisis de Tukey muestra que la INTRAr es mayor con el diazepam para la banda de delta entre las regiones de la corteza frontal derecha (FP2-F4), para theta entre frontales izquierdos y derechos (Fp1-F3 y Fp2-F4) y fronto-parietal derecho (FP2-P4) y es menor entre parietal-occipital derecha (P4-O2) y en la banda de alfa2 entre central y frontal del hemisferio derecho (C4-F4) (Fig 4). En tanto que en la banda de beta1 no se encontraron diferencias significativas entre el diazepam y el placebo, sino que únicamente entre derivaciones.

TABLA 4. Valores de probabilidad para la correlación intrahemisférica, con ojos abiertos, obtenidos con los ANDEVA's: Tratamiento (A), Sexo (B) y Derivaciones (C).

	Efectos principales		Interacciones			
	A	B	A x B	A x B x C	A x C	B x C
Delta					<0.0001	
Theta					<0.0001	
Alfa1						
Alfa2					.0190	
Beta1					.0066	
Beta2						

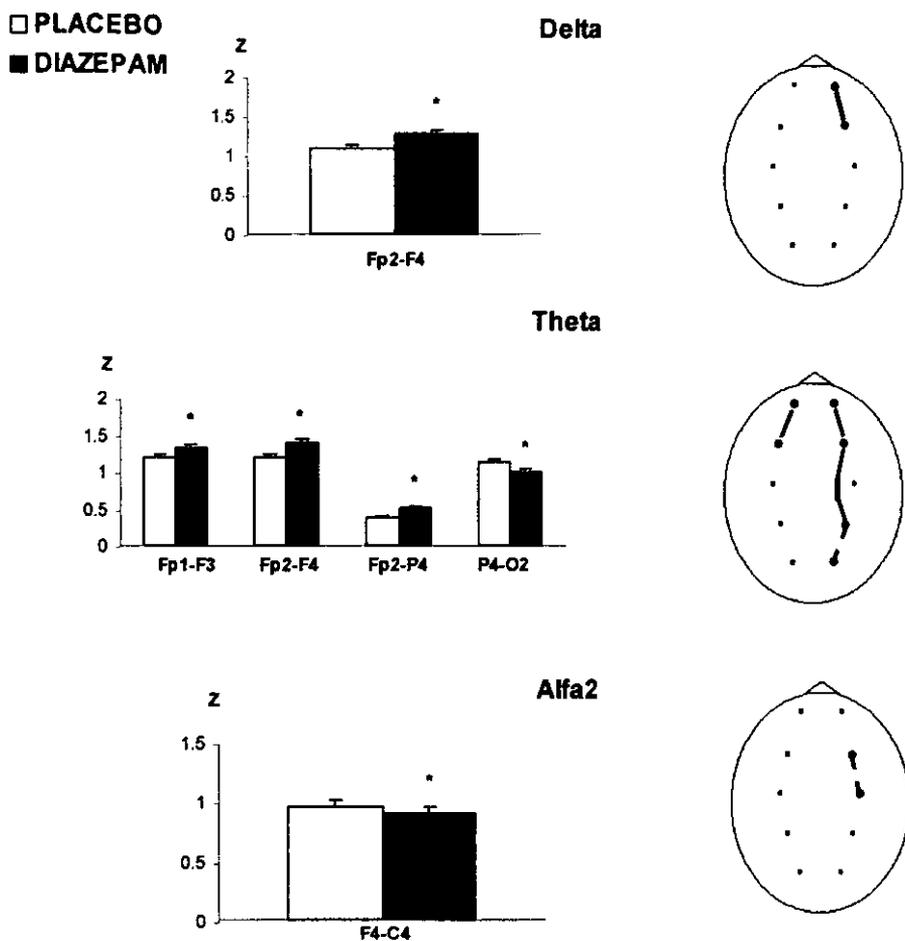


Fig. 4 Media y error estándar de la correlación intrahemisférica transformada a puntajes Z de Fisher para las bandas delta, theta y alfa2. Interacción tratamiento por derivaciones con ojos abiertos. Con el diazepam la correlación de delta entre la corteza frontal derecha es mayor; para theta es mayor entre frontales izquierdos, frontales derechos y fronto-parietal derecho y es menor entre occipital y parietal derecho; para alfa1 la correlación es menor con la administración del diazepam entre la corteza central y frontal derecha. Vista superior de la cabeza, colocación de los electrodos de acuerdo al sistema 10-20 internacional. La línea continua denotan las regiones de la corteza en donde la correlación aumenta y la línea discontinua donde disminuye, con el diazepam.

### III.2 EFECTO DEL DIAZEPAM EN EL GRUPO DE HOMBRES Y EN EL GRUPO DE MUJERES POR SEPARADO

Para los grupos de hombres y mujeres por separado los resultados más significativos que aquí se describen son para la interacción tratamiento (placebo-diazepam) por condición (pre-post administración). En el análisis de la interacción tratamiento por condición por derivaciones no se encontraron resultados significativos en ninguna de las bandas.

Los datos de los efectos principales no se describen, ya que en el factor tratamiento están mezcladas las medias del placebo y el diazepam y en el factor de la administración del tratamiento las medias de la línea base y la post administración; lo mismo sucede en el caso de las interacciones tratamiento por derivaciones y condición por derivaciones.

#### Potencia relativa en el grupo de hombres

La interacción tratamiento por condición fue significativa para beta1 y beta2 (Tabla 5). En ambas bandas la PR aumenta significativamente después del diazepam en comparación con su línea base, así como en comparación con el placebo y su línea base(Fig.5).

TABLA 5. Valores de probabilidad para la potencia relativa, con ojos abiertos en hombres, obtenidos con los ANDEVAs: Tratamiento placebo vs diazepam (A), Condición línea base vs administración (B) y Derivaciones (C)

♂	INTERACCIONES	
	A X B	A X B X C
Delta		
Theta		
Alfa1		
Alfa2		
Beta1	< 0.0001	
Beta2	< 0.0001	

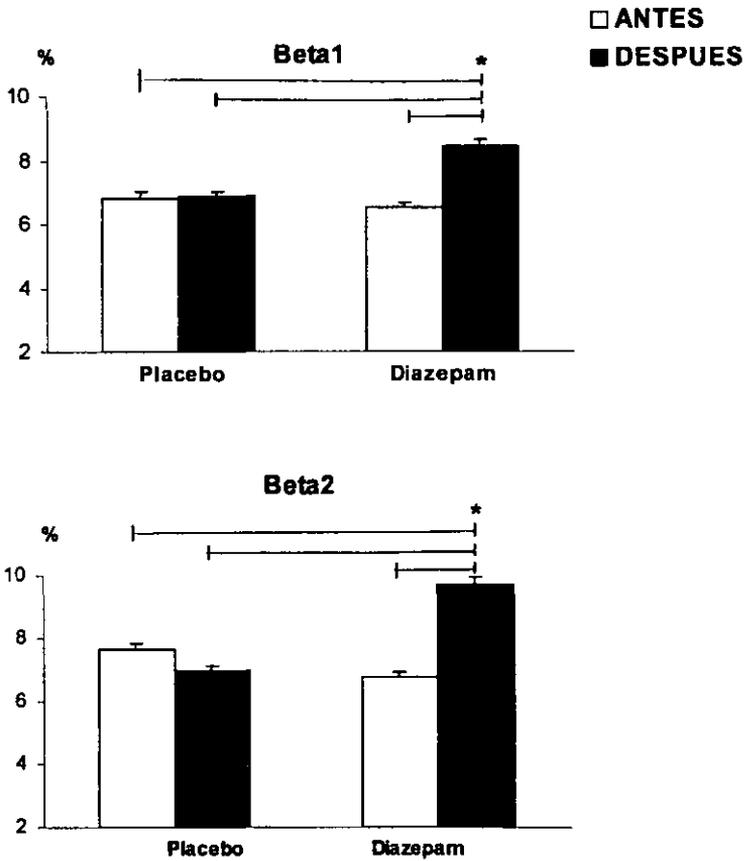


Fig. 5 Media y error estándar para la potencia relativa en el grupo de hombres con ojos abiertos. La potencia de beta1 y beta2 aumenta significativamente después de la administración del diazepam.

**Correlación interhemisférica en el grupo de hombres**

La INTERr fué significativa para la interacción tratamiento por condición (Tabla 6) en la banda alfa1; la correlación es significativamente menor con la administración del diazepam en comparación con el placebo. Se observa un efecto placebo, no significativo, la INTERr aumenta después de la administración del placebo en comparación con su línea base (Fig. 6)

TABLA 6. Valores de probabilidad para la correlación interhemisférica, con ojos abiertos en hombres. Obtenidos con los ANDEVAs: Tratamiento placebo vs diazepam(A), Condición línea base vs administración (B) y Derivaciones (C)

♂	INTERACCIONES	
	A X B	A X B X C
Delta		
Theta		
Alfa1	.0248	
Alfa2		
Beta1		
Beta2		

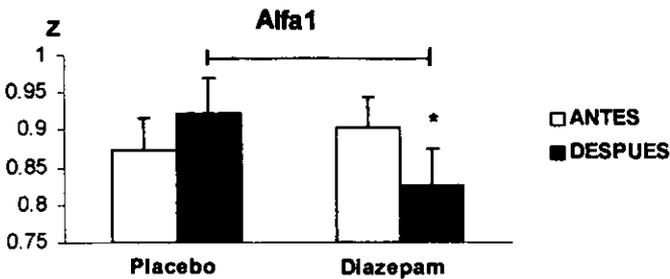


Fig. 6 Media y error estándar de la correlación interhemisférica transformada a puntajes Z de Fisher, en el grupo de hombres con ojos abiertos. La correlación de alfa1 disminuye significativamente después de la administración del diazepam.

### Potencia relativa en el grupo de mujeres

La PR en las mujeres en la interacción tratamiento por condición (Tabla 7), fue significativa para las bandas de theta, alfa1, alfa2, beta1 y beta2. Después del diazepam la PR de theta disminuye en comparación con el placebo, para alfa1 la potencia después del diazepam disminuye significativamente respecto a la línea base, el placebo y su línea base. La potencia de alfa2 después de la administración del diazepam aumenta significativamente. Para las bandas de beta1 y beta2 aumenta significativamente después de la administración del diazepam en comparación con la línea base, así como antes y después del placebo (Fig. 7).

TABLA 7. Valores de probabilidad para la potencia relativa, con ojos abiertos en mujeres. Obtenidos con los ANDEVA's: Tratamiento placebo vs diazepam (A), Condición línea base vs administración (B) y Derivaciones (C)

♂	INTERACCIONES	
	A X B	A X B X C
Delta		
Theta	0.0015	
Alfa1	0.0061	
Alfa2	0.0054	
Beta1	0.0002	
Beta2	0.0002	

□ ANTES  
 ■ DESPUES

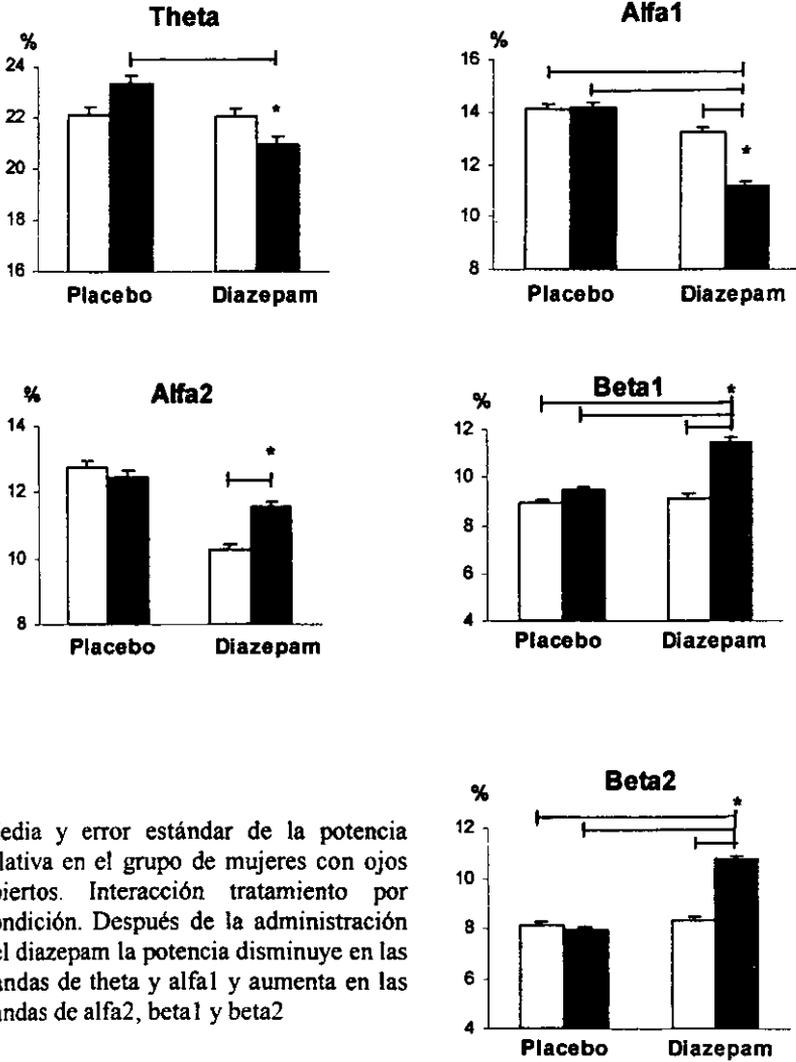


Fig.7 Media y error estándar de la potencia relativa en el grupo de mujeres con ojos abiertos. Interacción tratamiento por condición. Después de la administración del diazepam la potencia disminuye en las bandas de theta y alfa1 y aumenta en las bandas de alfa2, beta1 y beta2

## IV. DISCUSION

“El valium y otras benzodiazepinas  
están entre las drogas más  
prescritas en el mundo”  
(Science, 2000).

Los resultados de este trabajo confirman, como se había planteado en la hipótesis, que la actividad electroencefalográfica se modifica después de la administración de una dosis ansiolítica de diazepam en función del sexo. Este experimento aporta información nueva del efecto del diazepam sobre el grado de acoplamiento temporal entre las diferentes regiones corticales.

El diazepam produjo una disminución en la potencia relativa de alfa1 y un incremento en las bandas rápidas de beta1 y beta2, tanto en hombres como en mujeres. Estos resultados concuerdan con numerosas investigaciones que reportan un patrón muy similar; es decir, la disminución de la potencia del ritmo alfa y el aumento en las bandas rápidas. Hasta donde se conoce, en estos estudios no se contemplaron diferencias sexuales o bien, se realizaron solamente en hombres. (Greenblatt et al., 1989, Manmaru & Matsuura, 1989, Coppola & Herrmann, 1987). Se ha propuesto que el incremento de la actividad beta con las BZs puede ser un indicador del poder ansiolítico de estos fármacos (Iwaya et al., 1989) o que puede reflejar una respuesta del “sistema de alerta” del cerebro ante los estímulos sedantes de la droga (Greenblatt et al., 1989), en tanto que la disminución del ritmo alfa se ha asociado a somnolencia (en Sierra et al., 1993). Palagini et al. (2000) observó la respuesta paradójica entre la aparición del ritmo beta y la disminución de la activación, proponiendo que el incremento de las frecuencias rápidas puede reflejar una desinhibición subcortical, debida a la inhibición de los centros corticales superiores.

Los resultados del presente trabajo demuestran que el diazepam, tanto en hombres como en mujeres, aumentó la INTERr de beta2 y selectivamente entre algunas regiones corticales, la INTRAr de las bandas lentas del espectro. En la banda de delta se observó un aumento entre las regiones frontales derechas (FP2-F4), y en la banda de theta entre las regiones frontales de los dos hemisferios (FP2-F4 y FP1-F3) y entre frontoparietal derecho (FP2-P4). Además en esta banda se encontró que la correlación disminuye entre las regiones perceptuales posteriores derechas (P4-O2). Para alfa2 la

INTRAr disminuyó entre la corteza central y frontal derecha (C4-F4).

La correlación mide el grado de semejanza morfológica de fase y polaridad de la actividad EEG, reflejando el índice de acoplamiento temporal y de semejanza funcional entre las regiones que se están estudiando (Shaw, 1984). La actividad coherente se ha relacionado con la integración de la información dispersa en las diferentes áreas cerebrales mientras que la disminución de la correlación se ha asociado con déficits en el procesamiento cognoscitivo (Flor-Henry et al., 1987; Corsi-Cabrera, 1995).

El aumento en la correlación de delta y theta en las regiones frontales y la disminución en theta y alfa2 en las regiones posteriores y centro-frontales respectivamente, se puede interpretar de acuerdo a la información que se tiene de las características anatomo-funcionales del sistema nervioso y de la actividad coherente. Los lóbulos frontales participan en el control de los estados afectivos o emocionales; la activación frontal derecha ha sido relacionada con humor disfórico, miedo y emociones negativas, mientras que la activación frontal izquierda ha sido asociada a estados afectivos positivos (Davidson et al., 1979). Se ha propuesto que el predominio de alguno de estos estados afectivos, depende del balance o equilibrio entre los dos hemisferios (Tucker, 1981; Davidson et al., 1979). El incremento en el grado de actividad coherente observado después del diazepam indica un funcionamiento más armónico al interior de las regiones frontales y entre los dos hemisferios que podría estar relacionado con el efecto ansiolítico que produce esta droga.

Por otro lado una disminución de la correlación indica un desacoplamiento y se ha encontrado que la pérdida del acoplamiento temporal entre las regiones corticales involucradas en una tarea se relaciona con una peor ejecución de la misma (Corsi-Cabrera et al., 1997). La correlación entre P4-O2 en la banda de theta y F4-C4 en alfa2, disminuyó con el diazepam y justamente estas regiones participan en la integración visoespacial (parieto-occipitales) y en control motor (centro-frontales), funciones que se ven afectadas con las benzodiazepinas. Investigaciones realizadas por Sierra et al. (1993) demuestran que las tareas que requieren capacidad visoespacial y atención sostenida, se deterioran con las benzodiazepinas, retrasando el tiempo de reacción y las respuestas psicomotoras

El análisis de los efectos del diazepam en el grupo de hombres y de mujeres por separado, permitieron observar respuestas específicas para cada sexo, además de los

encontrados para los dos sexos. En el caso de los hombres, el diazepam indujo un aumento de la PR de las bandas rápidas beta1 y beta2 y una disminución de la correlación interhemisférica para alfa1 y un aumento para beta1. En las mujeres además de aumentar la PR de beta1 y beta2, la potencia de la banda de alfa2 aumentó y disminuyó en las bandas de theta y alfa1. En las mujeres, como grupo, no se ve afectada la INTERr ni la INTRAr. El análisis de la potencia absoluta mostró un resultado significativo interesante, la potencia de alfa1 disminuyó con el diazepam, en ambos sexos, pero en diferentes derivaciones. En los hombres disminuyó bilateralmente en las regiones posteriores (P3 y P4), mientras que en las mujeres disminuyó bilateralmente en las regiones frontales (F3 y F4); en los hombres afectó un mayor número de regiones izquierdas (FP1, F3 y P3) en tanto que en las mujeres el efecto está más difundido en ambos hemisferios (F3, F4, P4 y O1).

Las diferencias sexuales del efecto del diazepam sobre la correlación interhemisférica pueden ser debidas a que, como se sabe, en los mamíferos, incluyendo al hombre, el cuerpo calloso y la comisura anterior es mayor en las hembras que en los machos (Majewska, 1996). El menor efecto del diazepam sobre el acoplamiento temporal entre las regiones corticales derechas e izquierdas en las mujeres, podría deberse a la existencia de mayor conexión entre hemisferios haciendo a la correlación interhemisférica más robusta y menos susceptible de ser alterada que en los hombres. Las diferencias sexuales en la correlación interhemisférica, así como en la potencia absoluta de alfa son consistentes con el hecho de que el cerebro de los hombres posee una mayor asimetría hemisférica, en tanto que las mujeres presentan un menor grado de especialización hemisférica y una organización más homogénea (Corsi-Cabrera, 1995). La especialización hemisférica típica del sexo masculino, por lo menos en estudios en animales, está determinada por las acciones de la testosterona aromatizada a estrógenos en el cerebro neonatal (Majewska, 1996). La disminución de la PR de theta exclusivamente en mujeres, concuerda con los resultados encontrados previamente en ratas. En ambos sexos aumentan las bandas de beta1 y beta2, mientras que en las hembras, además, disminuye la banda de theta (Ugalde et al., 1998).

Aunque con un registro de superficie no es posible llegar a conclusiones sobre los mecanismos cerebrales responsables de los cambios observados, el incremento en la actividad de la PR de theta y de la correlación en las bandas delta y theta con el diazepam

puede deberse al incremento de la actividad inhibitoria. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el cerebro y los receptores al GABAA se localizan principalmente en interneuronas inhibitorias. Elliot et al. (2000) proponen que el incremento de la actividad coherente con el diazepam se debe al aumento de la actividad inhibitoria gabaérgica. Se ha encontrado una mayor concentración de receptores benzodiazepínicos en la corteza frontal y occipital (Squieres & Braestrup, 1977), lo que podría explicar el efecto de estos compuestos sobre la actividad frontal.

Las diferencias entre hombres y mujeres, pueden ser debidas a la interacción del diazepam con los esteroides sexuales en el complejo receptor GABAA, que posee sitios de reconocimiento específico tanto para las benzodiazepinas como para los esteroides sexuales. Se sabe que las hormonas sexuales, en particular la progesterona y sus metabolitos tienen una alta afinidad con los receptores del GABAA, a lo que se atribuyen sus efectos ansiolíticos (Majewska et al., 1986). Las diferencias sexuales en las concentraciones de estas hormonas son muy marcadas, tanto en el sistema reproductor (Arici et al., 1991) como en el cerebro.

Con base en estas evidencias era de esperarse que la administración de una dosis ansiolítica de diazepam reflejara un perfil EEG diferente, durante la vigilia en reposo, entre hombres y mujeres. Aunque no se puede descartar el hecho de que estas diferencias sean debidas al metabolismo de la droga, ya que numerosos estudios han demostrado diferencias sexuales en la farmacocinética de las drogas psicotrópicas y una mayor susceptibilidad de las mujeres tanto a las benzodiazepinas como a padecer los trastornos asociados a la ingesta de las mismas (Yonkers et al., 1992). En este trabajo el registro de la actividad EEG se realizó a las 2 hrs. de ser administrado el fármaco donde las concentraciones plasmáticas de la droga son máximas.

Este trabajo tiene una limitación importante, ya que el grupo de mujeres que se estudió no se encontraban en la misma fase del ciclo menstrual; es decir 3 de ellas se registraron durante el periodo menstrual, 4 durante el periodo ovulatorio y 2 durante la periodo premenstrual. Si las diferencias encontradas se deben a las concentraciones de neuroesteroides en el cerebro, es posible que los efectos del diazepam varíen en las diferentes fases del ciclo o bien que sean aún mayores en la fase en que la progesterona es más elevada y en la muestra de mujeres aquí evaluada podría estar eliminando estas diferencias debido a que las fases del ciclo están mezcladas.

## V. CONCLUSIONES

Con base en los resultados que se obtuvieron en el presente trabajo se concluye que una dosis ansiolítica de diazepam afecta en forma dimórfica sexual la correlación interhemisférica y la potencia relativa del EEG, y para ambos sexos la correlación intrahemisférica en las bandas lentas del espectro, la correlación interhemisférica de las frecuencias rápidas y en menor proporción la potencia absoluta.

En los hombres, el diazepam aumentó el acoplamiento temporal entre regiones corticales derechas e izquierdas para las bandas beta1 y beta2 y, disminuyó en alfa1. En las mujeres la actividad coherente interhemisférica solo se afectó en la banda beta2.

Por lo tanto el efecto del diazepam sobre el grado de correlación interhemisférica podría decirse que es mayor en los hombres que en las mujeres.

En las mujeres la contribución proporcional del EEG es mayor con el diazepam en las frecuencias rápidas alfa2, beta1 y beta2; y es menor en theta y alfa1. En los hombres fue mayor en las bandas beta1 y beta2.

Por lo tanto el efecto del diazepam sobre la potencia relativa del EEG es mayor en las mujeres que en los hombres.

La potencia absoluta en la banda alfa1 disminuyó en hombres y en mujeres, en diferentes regiones corticales.

La correlación intrahemisférica aumentó en hombres y en mujeres, en las frecuencias de delta, theta y alfa2, sobre todo en las regiones frontales.

A partir de la presente investigación no se puede afirmar que las diferencias sexuales causadas por la ingesta de benzodiazepinas se deban a la concentración de hormonas sexuales en el cerebro, aunque apoya la idea de que las diferencias están presentes independientemente del origen de las mismas. De donde se deduce que es importante para la clínica adecuar la dosis de la benzodiazepina empleada de acuerdo al sexo de los pacientes y probablemente durante las diferentes fases del ciclo menstrual.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se sugiere desarrollar futuras investigaciones, en una muestra mayor de mujeres, con el propósito de evaluarlas durante las diferentes fases del su ciclo menstrual y determinar las diferencias en la respuesta electroencefalográfica bajo los efectos de la droga.

## BIBLIOGRAFIA

Annet, M. (1967). The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61, 303-321.

Arici, A., Behrman, H. R., Keefe, D.L. (1991). Prostaglandins and prostaglandine-like Products in Reproduction. En S. S. C. Yenn, R. B. Jaffe & R. L. Barbieri.(Eds), *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. (Cap. 5). New York: Raven Press.

Balada, F., Torrubia, R. & Arqué, J.M. (1993). Gonadal hormone correlates of sensation seeking and anxiety in healthy human females. *Neuropsychobiology*, 27, 91-96.

Baldessarini, R. J. (1996). Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos: Psicosis y ansiedad. En J. G. Hardman & L. E. Limbird, (Eds. en jefe), P. B. Molinoff & R. W. Ruddon (Eds.) & A. G. Gilman (Ed. consultor), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Vol. I, 8ava. ed.). México: McGraw-Hill.

Baulieu, E.E. (1998). Neurosteroids: a novel function of the brain (En red). *Psychoneuroendocrinology*, 23(8), 963-987. Resumen de: MedLine; PMID:9924747, UI:99123822.

Bitran, D., Hilvers, R. J. & Kellogg, C. K. (1991). Anxiolytic effects of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ [ $\beta$ ]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA<sub>A</sub> receptor. *Brain Research*, 561, 157-161.

Breier, A. & Paul, S. M. (1988). Anxiety and the benzodiazepine-GABA receptor complex. En R. Noyes, Jr., M. Roth & G. D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety* (Vol. 1, Cap. 9, pp. 193-212). *Biological and Cultural Perspectives*. Elsevier Science Publishers B. V.

Broderick, P. A. (1997). Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: in vivo CA<sub>1</sub> hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, 21, 1117-1140.

Charney, D. S. & Redmond, D. E. Jn. (1983). Neurobiological mechanisms in human anxiety. Evidence supporting central noradrenergic hyperactivity. *Neuropharmacology*, 22 (12B), 1531-1536.

Coppola, R. & Herrmann, W. M. (1987). Psychotropic drug profiles: comparisons by topographic maps of absolute power (En red). *Neuropsychobiology*, 18(2), 97-104. Resumen de: PubMed; PMID:3330184, UI:88233249.

Corsi-Cabrera, M. (1995). Diferencias sexuales en la organización funcional del cerebro. *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*. 299-326.

Corsi-Cabrera, M., Arce, C., Ramos, J., Lorenzo, I., & Guevara, M. A. (1996). Time course of reaction time and EEG while performing a vigilance task during total sleep deprivation. *Sleep*, 19 (7), 563-569.

Corsi-Cabrera, M., Herrera, P. & Malvido, M. (1989). Correlation between EEG and cognitive abilities: Sex differences. *International Journal of Neuroscience*, 45, 133-141.

Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Guevara, M.A., Arce, C. & Gutiérrez, S. (1993). Gender differences in EEG during cognitive activity. *Inter J Neuroscience*, 72, 257-264.

Corsi-Cabrera, M., Solís-Ortiz, S. & Guevara, M. A. (1997). Stability of EEG inter- and intrahemispheric correlation in women. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 102, 248-255.

Costa, E., Guidotti, A. & Mao, C. C. (1975). Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines: Studies on rat cerebellum. En E. Costa & P. Greengard (Eds.), *Mechanism of action of benzodiazepines* (pp. 113-130). New York: Raven Press.

Darwin, C. (1998). *The expression of the Emotions in Man and Animals* (3a. ed.). New York, Oxford, EE. UU.: Oxford University Press.

Davidson, R. J., Schwartz, G.E. & Saron, C. (1979). Frontal versus parietal EEG asymmetry during positive and negative affect. *Psychophysiology*, 16, 202-203.

Del Rio-Portilla, I.Y., Ugalde, E., Juárez, J., Roldán, A. & Corsi-Cabrera, M. (1997). Sex differences in EEG in adult gonadectomized rats before and after hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (8), 627-642.

Dorsch, E. (Eds.). (1976). *Diccionario de Psicología* (1a. ed.). Barcelona: Herder.

Elliott, M.A., Becker, C., Boucart, M. & Muller, H.J. (2000) Enhanced GABAA inhibition enhances synchrony coding in human perception. *Neuroreport*, 11, 3403-3407.

Ellinwood, E. H., Easler, M.E., Linnolia, M.D., Molter B.S.E., Heatherly, B.S. & Bjornsson, M.D. (1984). Effects of oral contraceptives on diazepam-induced psychomotor impairment. *Clin Pharmacol Ther*, 35(3), 360-366.

Farrant, M., Gibbs, T. T. & Farb, D. H. (1990). Molecular and celular mechanisms of GABA/Benzodiazepine-receptor regulation: electrophysiological and biochemical studies. *Neurochemical Research*, 15 (2), 175-191.

Fehlow, P. (1976). Sex distribution of EEG phenomena with particular reference to subcortical dysfunctions (En red). *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipzig)*, 28(11), 676-683. Resumen de: PubMed, PMID:1019270.

Fernández-Guasti, A. & Picazo, O. (1995). Flumazenil blocks the anxiolytic action of allopregnanolone. *European Journal of Pharmacology*, 281, 113-115.

File, S. E. (1987). The contribution of behavioural studies to the neuropharmacology of anxiety. *Neuropharmacology*, 26 (7B), 877-886.

Flor-Henry, P., Koles, Z. J. & Reddon, J.R. (1987). Age and sex related EEG configurations in normal subjects. En A.Glass (Eds), *Individual Differences in Hemispheric Specialization* (pp.121-148) Plenum Press, New York.

Freud, S. (1976). Inhibición, Síntoma y Angustia. *Obras Completas* (Vol. XX, pp.71-161) . Buenos Aires: Amorrortu Editores. (Trabajo original publicado en (1926 [1925])).

Freud, S. (1976). Sobre la Justificación de separar de la Neurastenia un determinado Síndrome en calidad de "Neurosis de Angustia". *Obras Completas* (Vol. III, pp. 85-115). Buenos Aires: Amorrortu Editores. (Trabajo original publicado en 1895 [1894]).

Fuxe, K., Agnati, L.F., Per Bolme, Hokfelt, T., Lidbrink, P., Ljungdahl, A., Perez de la Mora, M. & Ogren, S. (1975). The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamine neurons. En E. Costa & P. Greengard (Eds.), *Mechanism of action of benzodiazepines* (pp. 113-130). New York: Raven Press.

Gallagher, D.W. (1978). Benzodiazepines: Potentiation of GABA inhibitory response in the dorsal raphe nucleus. *Eur J Pharmacol*, 49, 133-143.

Graeff, F. G., Guimaraes, F. S., De Andrade, T. & Deakin, J. F. W. (1996). Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54 (1), 129-141.

Grant, S. J., Huang, Y. H. & Redmond, D. E. Jn. (1980). Benzodiazepines attenuate single unit activity in the locus coeruleus. *Life Sciences*, 27, 2231-2236.

Gray, J.A. (1978). The neuropsychology of anxiety. *Br J Psychol*, 69, 417-434.

Greenblatt, D.J., Bruce, L.E., Gunderman, J., Locniskar, A., Scavone, J.M., Harmatz, J.S., & Shader, R.I. (1989). Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*, 45(4), 356-365.

Greenblatt, D.J., Harmatz, J. S., von Moltke, L. L., Wright, C.E., Durol, A.L., Harrel-Joseph, L.M. & Shader, R.I. (2000, May). Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonist triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences. *J Pharmacol Exp Ther*, 293(2), 435-443.

Grimaldi, B., Bonnin, A., Fillion, N., Prudhomme & Fillion, G. (1999). 5-Hydroxytryptamine-moduline: a novel endogenous peptide involved in the control of anxiety. *Neuroscience*, 93(4), 1223-1225.

Guevara, M.A., Ramos, J. & Corsi-Cabrera, M. (2000). CAPTUSEN: Un sistema para la adquisición computarizada del EEG y potenciales relacionados a eventos. *Revista Mexicana de Psicología*, 17.

Guilford, P. & Fruchter, B. (1984). *Estadística aplicada a la Psicología y a la Educación*. México: McGraw-Hill .

Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M. & Díaz-Meza, J. L. (2000, abril). Como actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central. *Salud Mental V.*, 23 (2), 42-48.

Haefely, W. (1988). Partial agonists of the benzodiazepine receptor: from animal data to results in patients. En G. Biggio & E. Costa (Eds.), *Chloride channels and their modulation by neurotransmitters and drugs* (pp. 275-292). New York: Raven Press.

Haefely, W. (1989). Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 238, 294-301.

Haefely, W. (1990). Benzodiazepine receptor and ligands: Structural and functional differences. En I. Hindmarch, G. Beaumont, S. Brandon & B. E. Leonard (Eds.), *Benzodiazepines: Current concepts* (pp. 1-18). John Wiley & Sons Ltd.

Haefely, W. (1990). The GABA-Benzodiazepine interaction fifteen years later. *Neurochemical Research*, 15 (2), 169-174.

Haefely, W., Kulcsár, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P. & Schaffner, R. (1975). Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. En E. Costa & P. Greengard (Eds.), *Mechanism of action of benzodiazepines* (pp. 131-151). New York: Raven Press.

Harrison, N. L., Majewska, M. D., Harrington, J. W. & Barker, J. L. (1987). Structure-activity relationships for steroid interaction with the  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor complex. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 241 (1), 346-353.

Helmuth, L. (2000, 6 october). A possible target for better benzodiazepines. *Science*, 290, 23-25.

Herrmann, W. M. & Schaerer, (1935). Pharmacoo-EEG: Computer EEG analisis to describe the projection of drug effects on a functional cerebral level in humans. En F. Lopez Da Silva, W. Storm van Leeuwen & A. Remond (Eds.), *Clinical applications of computer analisis of EEG and other neurophysiological signals*. (Vol.2, pp.385-445). Amsterdam-NewYork-Oxford: ELSEVIER.

Hobbs, W. R. (1988). The physiology of anxiety states. En R. Noyes, Jr., M. Roth & G. D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety* (Vol. I, Cap. 7, pp. 135-155). Biological and Cultural Perspectives. Elsevier Science Publishers B. V.

Hobbs, W. R., Rall, T. W. & Verdoorn, T. A. (1996). Hipnóticos y sedantes, etanol. En J. G. Hardman & L. E. Limbird, (Eds. en jefe), P. B. Molinoff & R. W. Ruddon (Eds.) & A. G. Gilman (Ed. consultor), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Vol. I, 8ava. ed.). México: McGraw-Hill.

Hoehn-Saric, R. (1979). Anxiety normal and abnormal. *Psychiatry Ann*, 9, 447-455.

Hoehn-Saric, R. (1982, June). Neurotransmitters in anxiety. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 735-742.

Hoehn-Saric, R., Merchant, A. F., Keyser, M. L. & Smith, V. K. (1981, Nov.). Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, 1278-1282.

Iwaya N., Morita, Y. & Miyoshi, K. (1989). Determination of pharmacodynamics of diazepam by quantitative pharmaco-EEG (En red). *Jan J. Psychiatry Neurol*, 43(4), 675-684. Resumen de: MedLine; PMID:2517763.

Juárez, J. & Corsi-Cabrera, M. (1995). Sex differences in interhemispheric correlation and spectral power of EEG activity. *Brain Research Bulletin*, 38, 149-151.

Lancel, M. (1999). Role of GABA<sub>A</sub> receptors in the regulation of sleep: Initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonist. *Sleep*, 22 (1), 33-42.

Lorenzo I, Ramos J, Arce C, Guevara M. A. & Corsi-Cabrera M. (1995) Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep*, 18, 346-354.

Majewska, M. D. (1987). Steroids and brain activity. *Essential dialogue between body and mind. Biochemical Pharmacology*, 36 (22), 3781-3788.

Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L. & Paul, S. M. (1986, 23 May). Steroid hormone metabolites are barbiture-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232, 1004-1007.

Manmaru S. & Matsuura, M. (1989). Quantification of benzodiazepine-induced topographic EEG changes by computerized wave form recognition method: application of a principal component analysis (En red). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72(2), 126-132. Resumen de: MedLine, PMID:2464483.

Marshall, B. E. & Longnecker, D. E. (1996). Anestésicos generales. En J. G. Hardman & L. E. Limbird, (Eds. en jefe), P. B. Molinoff & R. W. Ruddon (Eds.) & A. G. Gilman (Ed. consultor), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (Vol. I, 8ava. ed.). México: McGraw-Hill.

May, R. (1968). Fundamentos históricos de las modernas teorías de la ansiedad. En R. May, S. Schachter, C. S. Hall, O. Rank, K. Horney, K. Golastein, E. Krapf, O. Fenichel & O. Diethelm. (Eds.), La angustia normal y patológica. (pp. 7-24.), Buenos Aires: Paidós.

McAuley, J. W. & Friedman, C. I. (1999). Influence of endogenous progesterone on alprazolam pharmacodynamics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19 (3), 233-239.

McCormick, D. A. (1989, November). GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, 62 (5), 1018-1027.

Manmaru, S. & Matsuura, M. (1989). Quantification of benzodiazepine-induced topographic EEG changes by a computerized wave form recognition method: application of principal component analysis. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 72, 126-132.

Mohler, H. & Okada, T. (1977). Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science*, 198, 849-851.

Morrow, L. A., Devaud, L. L., Purdy, R. H. & Paul, S. M. (1995). Neuroactive steroids modulators of the stress response. *Annals New York Academy of Sciences*, 257-272.

Müller, W. E. (1995). Pharmacology of the GABAergic/Benzodiazepine system. En A. Kales (Ed). *Pharmacology of sleep*. (Cap. 8, pp. 211-241, Cap. 14, pp.387-419). Springer.

Nelson, J. R. (1996). Psicoendocrinología: Las bases hormonales de la conducta. (J. Soler Trad.) Barcelona: Ariel.

Nielson, M., Braestrup, C. & Squires, R. (1978). Evidence for a late evolutionary appearance of brain specific benzodiazepine receptors. *Brain Research*, 141, 342-346

Norman, T. R., Judd, F. K., Marriott, P. F. & Burrows, G. D. (1988). Physical treatment of anxiety: the benzodiazepines. En R. Noyes, Jr., M. Roth & G. D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety* (Vol. 1, Cap. 16, pp. 355-383). Biological and Cultural Perspectives. Elsevier Science Publishers B. V.

O'Brien, C.P. (1996). Adicción y abuso de sustancias tóxicas.. En J. G. Hardman & L. E. Limbird, (Eds. en jefe), P. B. Molinoff & R. W. Ruddon (Eds.) & A. G. Gilman (Ed. consultor), Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (Vol. I, 8ava. ed.). México: McGraw-Hill.

Ott, H. (1984). Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics? (En red). *Psychopharmacology Supp*, 1, 133-151. Resumen de: PubMed, PMID:6147836.

Palagini, L., Campbell, L. G., Tan, X., Guazzelli, M. & Feinberg, I. (2000). Independence of sleep responses to GABAergic hypnotics: biological implications. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 239-300.

Patat, A., Klein, M.J., Surjus, A., Hucher, M. & Granier, J. (1991). Study of the potential reversal of triazolam memory and cognitive deficits by RU 41656 in healthy subjects. *Psychopharmacology*, 104, 75-80.

Paul, S. M. & Purdy, R. H. (1992). Neuroactive Steroids. *Faseb Journal*, 6, 2311-2322.

Pichot, P. (1990). History of the treatment of anxiety. En R. Noyes, Jr., M. Roth & G. D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety* (Vol. 4, Cap. 1, pp. 3-25). Biological and Cultural Perspectives. Elsevier Science Publishers B. V.

Pigott, T. A. (1999). Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (Suppl. 18), 4-15.

Puia, G., Santi, M.R., Vicini, S., Pritchett, D.B., Purdy, R.H., Paul, S.M., Seeburg, P.H. & Costa, E. (1990). Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors (En red). *Neuron*, 4(5), 759-765. Resumen de: MedLine; PMID:2160838, UI:90262726.

Purdy, R. H., Moore, P. H. Jr., Narasimha Rao, P., Hagino, N., Yamaguchi, T., Schmidt, P., Rubinow, D. R., Morrow, L. A. & Paul, S. M. (1990). Radioimmunoassay of 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one in rat and human plasma. *Steroids*, 55, 290-296.

Redmond, D. E. Jr. & Huang, Y. H. (1979). New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sciences*, 25, 2149-2162.

Rescher, B. & Rappelsberger, P. (1999). Gender dependent EEG-changes during a mental rotation task (En red). *Int J Psychophysiol*, 33(3), 209-222. Resumen de: MedLine; PMID10533837.

Rickels, K., Downing, R. W. & Winokur, A. (1978). Antianxiety drugs: Clinical use in psychiatry. En L. L. Iversen, S. D. Iversen & S. H. Snyder (Eds.) *Biology of mood and antianxiety drugs* (Vol. 13, pp.345-393) New York: Plenum Press.

Roth, S. M. (1988). Anxiety and anxiety disorders-general overview. En R. Noyes, Jr., M. Roth & G. D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety* (Vol. 1, Cap. 1, pp. 1-45). Biological and Cultural Perspectives. Elsevier Science Publishers B. V.

Rupprecht, R. (1997). The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J. psychiat. Res.*, 31 (3), 297-314.

Rupprecht, R., Koch, M., Montkowski, A., Lancel, M., Faulhaber, J., Harting, J. & Spanagel, R. (1999). Assessment of neuroleptic-like properties of progesterone. *Psychopharmacology*, 143, 29-38.

SALVAT (Ed.). (1978). *Diccionario terminológico de ciencias médicas*. (12ava. ed.). México.

Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *International Journal of Psychophysiology*, 1, 255-266.

Sierra, J. C., Fernández-Guardiola, A., Luna-Villegas, G. & Buéla-Casal, G. (1993). Efectos residuales de las benzodiazepinas sobre la atención en humanos. *Psicothema*, 5 (2), 277-291.

Squires, R. F. & Braestrup, C. (1977, 21 April). Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266, 732-734.

Smith, S.S., Barry, D., Waterhouse, J.K., Chapin & Donald, J.W. (1987). Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Research*, 400, 353-359.

Smith, S. S., Gong, Q. H., Hsu, F., Markowitz, R. S., Ffench-Mullen, J. M. H. & Li, X. (1998, 30 april). GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 4$  subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature*, 392, 926-929.

Solis-Ortíz, S., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A. & Corsi-Cabrera, M. (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *Intern. J. Neuroscience*, 76, 279-292.

Spielberger, C. D. & Díaz-Guerrero, R. (1975). *Inventario de ansiedad: Rasgo-estado (IDARE)*. México: El manual moderno.

Steiger, A., Trachsel, L., Guldner, J., Hemmeter, U., Rothe, B., Rupprecht, R., Vedder, H. & Holsboer, F. (1993). Neurosteroid pregnenolone induces sleep-EEG changes in man compatible with inverse agonistic GABA<sub>A</sub> -receptor modulation. *Brain Research*, 615, 267-274.

Stein, L., Wise C. D. & Belluzzi, J. D. (1975). Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. En E. Costa & P. Greengard (Eds), *Mechanism of action of benzodiazepines* (pp. 131-149). New York: Raven Press.

Sternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine history. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(1), 1-7.

Stock, H., Foradori, C., Ford, K. & Wilson M. A. (2000). A lack of tolerance to the anxiolytic effects of diazepam on the plus-maze: comparison of males and female rats. *Psychopharmacology*, 147, 362-370.

Sullivan, G. M., Coplan, J. D., Kent, J. M. & Gorman, J. M. ((1999). The noradrenergic system in pathological anxiety: A focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biological Psychiatry*, 46, 1205-1218.

Tallman, J. F. & Gallager, D. W. (1985). The GABA-ergic system: a locus of benzodiazepine action. *Ann. Rev. Neurosci.*, 8, 21-44.

Tallman, J. F., Paul, S. M., Skolnick, P. & Gallager, D.W. (1980, 18 January). Receptors for the age of anxiety: Pharmacology of the benzodiazepines. *Science*, 207, 274-281.

TEIDE (Ed.). (1984). *Nuevo diccionario médico* (1a. ed.). Barcelona, España.

Tucker, D.M. (1981) Lateral Brain Function, emotion and conceptualization. *Psychol Bull*, 89, 19-46.

Ugalde, E., Del Río-Portilla, I. Y., Juárez, J., Roldán, A., Guevara, M. A. & Corsi-Cabrera, M. (1998). Effect of diazepam and sex hormones on EEG of gonadectomized male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 23 (7), 701-712.

Van Bockstaele, E. J. (1998). Morphological substrates underlying opioid, epinephrine and  $\gamma$ -aminobutyric acid inhibitory actions in the rat locus coeruleus. *Brain Research Bulletin*, 47 (1), 1-15.

Vallejo, J. (1990). Tratamientos biológicos. En J. Vallejo Ruiloba & C. Gastó Ferrer (Eds.). *Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión* (pp. 113-135). Barcelona: Salvat.

Vallejo J. y Díez C. (1990). Etiopatogenia. En J. Vallejo Ruiloba & C. Gastó Ferrer (Eds.). *Trastornos afectivos: Ansiedad y depresión* (pp. 63-68). Barcelona: Salvat.

Volf, N.V & Razumnikova, O.M. (1999). Sex differences in EEG coherence during a verbal memory task in normal adults (En red). *Int J Psychophysiol*, 34(2), 113-122. Resumen de: MedLine; PMID:10576369.

Wieland, S., Lan, N. C., Mirasedeghi, S. & Gee, K. W. (1991). Anxiolytic activity of the progesterone metabolite  $5\alpha$ -pregnan- $3\alpha$ -ol-20-one. *Brain Research*, 565, 263-268.

Wit de, H & Rukstalis, M. (1997). Acute effects of triazolam in women: relationships with progesterone, estradiol and allopregnanolone (En red). *Psychopharmacology (Berl)*, 130(1), 69-78. Resumen de: MedLine, PMID:9089849.

Yonkers, K. A., Kando J. C., Cole, J. O. & Blumenthal, S. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am. J. Psychiatry*, 149 (5), 587-595.

Young, W. S. & Kuhar, M. J. (1979, 2 August). Autoradiographic localisation of benzodiazepine receptors in the brains of humans and animals. *Nature*, 280, 393-395.