

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL
DURANTE UNA TAREA DE ATENCIÓN VISUAL SOSTENIDA
BAJO EL EFECTO DEL DIAZEPAM**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
LIC. EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

ZEIDY VANESSA MUÑOZ TORRES

DIRECTORA: DRA. MARÍA CORSI CABRERA

COMITE: MTRO. ALFONSO SALGADO BENÍTEZ

DRA. YOLANDA DEL RÍO PORTILLA

DRA. MARTHA ESCOBAR RODRÍGUEZ

DR. CÉSAR CASASOLA CASTRO

México, D. F., 2005

111.346223

Este trabajo está dedicado a quienes muy de cerca me han acompañado en este camino:

Mamá gracias por apoyarme, ayudarme y guiarme en todo momento.

Beto y Jony les agradezco su comprensión, cariño y paciencia.

Papá gracias por todos los momentos compartidos...

Los Quiero

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Zeidy Muñoz-Torres

FECHA: 30-VI-05

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

A Mary por mostrarme el mundo de la investigación con entusiasmo, paz-ciencia y sabiduría, por tu constante asesoría y por compartir tus conocimientos, hipótesis y forma de ver la vida.

A mi comité: Dra. Yolanda del Río, por tu tiempo y dedicación, no sólo en este proyecto sino desde el inicio; Dr. Cesar Casasola, por tu paciente revisión y valiosos comentarios; Dra. Martha Escobar y Mtro. Alfonso Salgado por sus relevantes sugerencias.

A Ale Ruiz por toda tu ayuda no sólo en el terreno bibliográfico sino en el biográfico.

A David por tu comprensión y apoyo incondicional.

A Baúl por tu apoyo en momentos difíciles y por convidarme tus ideas, tu amistad y enseñanzas.

A Rosy por tu continuo apoyo, sin tu ayuda este trabajo no hubiera llegado a su fin. También a Sayedna **شكرا**.

PAEAS por su presencia que fue crucial para tolerar los tramos complicados.

A Psinapsis por compartir una idea, un proyecto, momentos, historias...

Y de manera especial a aquellos con los que he compartido el Laboratorio de Sueño, en vigilia y en sueño: Bere, Vero, Yola, Lux, Enrique, Mundo, "P", Alfonso y Jorge.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología de la UNAM y fue parcialmente financiado por DGAPA, UNAM, IN 214702-3.

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	4
I SISTEMA NERVIOSO	4
Sistema Nervioso Central	4
Sistema Nervioso Periférico	5
Comunicación Eléctrica	6
- Potencial de Acción	6
- Potencial Sináptico	8
Comunicación Química	8
II ÁCIDO GAMMA AMINO-BUTÍRICO (GABA)	10
Biosíntesis y Biotransformación	11
Almacenamiento, Liberación y Recaptura	11
Receptores Sinápticos	12
Papel del GABA en Fisiología y en el Comportamiento	14
Farmacología de las Neuronas GABAérgicas	15
III BENZODIACEPINAS Y ESTEROIDES	17
Farmacocinética	18
Farmacodinamia	20
Receptores de Benzodiazepinas	20
Uso Terapéutico de las Benzodiazepinas en los Trastornos de Ansiedad	21
Efectos Colaterales de las Benzodiazepinas	22
Efecto de las Benzodiazepinas en las Monoaminas	21
Atención y Benzodiazepinas	23
Efecto de las Benzodiazepinas en el Sistema de las Monoaminas	27
Efecto de las Benzodiazepinas en el Sistema de la Acetilcolina	27
Efecto de las Benzodiazepinas en el Sistema de la Serotonina	27
Esteroides Sexuales	28
- Progesterona	29
IV DIFERENCIA SEXUALES	31
Neuroanatomía	31
Habilidades en Matemáticas y en Lenguaje	32
Procesamiento Emocional	33
Tareas Motoras y Cognoscitivas	34

V ELECTROENCEFALOGRAFÍA CUANTITATIVA	35
Generación de la Actividad EEG	35
Potencia Absoluta	36
Actividad Coherente	37
Actividad Delta y Theta	38
Actividad Alfa	40
Actividad Beta	42
Dimorfismo Sexual	42
EEG y Farmacología	44
3. OBJETIVOS, DEFINICIÓN DE VARIABLES E HIPÓTESIS	46
Planteamiento de Objetivos	46
Variables Dependientes	46
Variables Independientes	46
Hipótesis	46
4. MÉTODO	47
Sujetos	47
Administración farmacológica	47
Tarea de atención sostenida	47
Registro Electroencefalográfico	48
Análisis del Electroencefalograma	48
Análisis Estadístico	49
5. RESULTADOS	50
6. DISCUSIÓN	64
7. REFERENCIAS	74

RESUMEN.

En la sociedad actual, el diazepam (DZ), constituye uno de los fármacos más prescritos para aliviar los síntomas de ansiedad, aunque también se utiliza como hipnótico, miorelajante y anticonvulsivo.

El mecanismo de acción del DZ es bien conocido, forma parte de la familia de las benzodiazepinas (BZD), se une al receptor $GABA_A$, incrementando la conductancia de Cl^- a través de la membrana, con lo cual, aumenta la inhibición del GABA. Se ha demostrado que la progesterona y sus metabolitos modulan alostéricamente al receptor $GABA_A$. Los efectos de las BZD han sido estudiados extensamente, o bien en hombres, o en hombres y mujeres como un solo grupo. Sin embargo, a pesar de las diferencias sexuales en los niveles de progesterona, pocos estudios se han enfocado a estudiar los efectos de las BZD en mujeres.

Una de las principales áreas en las que se ha encontrado el receptor $GABA_A$ es en los lóbulos frontales cuya actividad, se ha relacionado con procesos de atención, toma de decisiones, planeación, memoria de trabajo, etc.

El análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEG) es más sensible a los efectos de la privación de sueño durante la ejecución de una tarea que en reposo. Por lo tanto, en este estudio se evaluó el efecto del DZ sobre el EEG durante la ejecución de una tarea de discriminación visual que demanda atención sostenida en un grupo de hombres y otro de mujeres.

Participaron 16 voluntarios sanos (8 hombres, 8 mujeres) en un estudio doble-ciego en el que se administró una sola dosis (5mg) de DZ o placebo (PL) de manera contrabalanceada en 2 sesiones. Se registró el EEG antes y dos horas después de la administración de las sustancias durante la ejecución de la tarea de atención sostenida. El EEG se analizó 1000ms antes de cada estímulo en el que se emitió una respuesta.

Los participantes pudieron desempeñar la tarea satisfactoriamente aunque se observó un aumento en el tiempo de reacción con DZ. Las mujeres presentaron respuestas más lentas con DZ que con PL mientras que en los hombres los cambios no fueron significativos.

Contrario al incremento encontrado en la banda beta durante el reposo, la potencia de esta banda disminuyó durante la tarea de atención sostenida en ambos sexos con el DZ. Las mujeres, pero no los hombres, mostraron además una disminución en la potencia de theta y alfa lenta. La actividad coherente intrahemisférica de hombres decreció globalmente, en el hemisferio izquierdo en las frecuencias rápidas y en menor proporción en el hemisferio derecho. Las mujeres mostraron una disminución selectiva entre las derivaciones parieto-occipitales del hemisferio derecho, regiones involucradas en el procesamiento visuo-espacial; y un aumento en la correlación del mismo hemisferio entre regiones fronto- y centro-parietales en las frecuencias lentas.

Esta investigación muestra efectos sexualmente dimórficos tanto conductuales como en la actividad eléctrica cerebral, durante la ejecución de una tarea que demanda atención sostenida, bajo el efecto del DZ. Es importante llevar a cabo estudios en los que se verifique si el efecto de los fármacos es distinto entre sexos y si las dosis utilizadas comúnmente pueden alterar funciones cognitivas básicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. INTRODUCCIÓN.

Existe evidencia científica para considerar a la actividad mental como producto de la actividad cerebral (Walter, 1975). A través de impulsos eléctricos se transfiere la información entre las células nerviosas. La actividad eléctrica cerebral nos acompaña a lo largo de la vida. Aparece en etapas tempranas de la gestación y desaparece cuando el individuo muere.

La exploración de la actividad eléctrica, generada por las células nerviosas, aporta información del funcionamiento cerebral durante diferentes procesos cognoscitivos. Así, la modulación de voltaje y el acoplamiento temporal, o coherencia, de las diferentes oscilaciones revelan variaciones en el funcionamiento de redes neuronales distribuidas en todo el cerebro.

El EEG cuantitativo constituye una herramienta objetiva para aproximarnos al estudio de variaciones finas en el voltaje y coherencia de la actividad eléctrica cerebral.

Al tener una herramienta como el EEG, sensible a cambios pequeños y con una alta resolución temporal, se pudo explorar en personas sanas los cambios que ocurren en la actividad eléctrica del cerebro, cuando se están realizando diferentes tareas cognoscitivas. De esta forma se ha generado una gran cantidad de conocimiento alrededor de la actividad eléctrica producida por el cerebro, que se relaciona con procesos cognoscitivos específicos.

La técnica de EEG cuantitativo también ha sido utilizada para medir la acción de distintas drogas en el sistema nervioso central (SNC). Los cambios observados en el EEG, bajo la influencia de una droga específica, han servido de modelo para investigar: propiedades específicas de distintas drogas, ciertos procesos patológicos y, en menor medida, la manera en la cual cambian, o no, los mecanismos del SNC.

Es en este último punto en el que se centra la presente investigación. Se estudiaron los cambios EEG que ocurren bajo la influencia del diazepam, cuando hay una demanda de atención del medio externo.

El diazepam es un fármaco de la familia de las benzodíacepinas, utilizado ampliamente por la sociedad. Tiene propiedades ansiolíticas, miorelajantes,

hipnóticas y anticonvulsivas. Se ha investigado su mecanismo de acción desde su descubrimiento, en 1969. Actualmente, se sabe que actúa en el receptor GABA_A incrementando su frecuencia de apertura, lo que resulta en un mayor flujo de cloro al interior de la neurona y como consecuencia queda inhibida por más tiempo (Mehta y Ticku, 1999).

Se ha encontrado que en regiones frontales hay una gran cantidad de receptores GABA_A (Millet *et al.*, 2000). Esta estructura cerebral participa de forma importante en distintas funciones como: el proceso de atención, toma de decisiones, memoria de trabajo y en la planeación y verificación de la conducta, entre otras.

Por otro lado, también ha sido reportado que el receptor GABA_A tiene un sitio en el que se unen la progesterona y sus metabolitos (Majewska, 1992). Los niveles de progesterona son mayores en mujeres que en hombres y varían a lo largo del ciclo menstrual (Genazzani *et al.*, 1996).

Sin embargo, a pesar de las diferencias sexuales reportadas, la mayoría de los estudios en que administran benzodiazepinas excluyen a las mujeres o toman como un grupo a hombres y mujeres juntos.

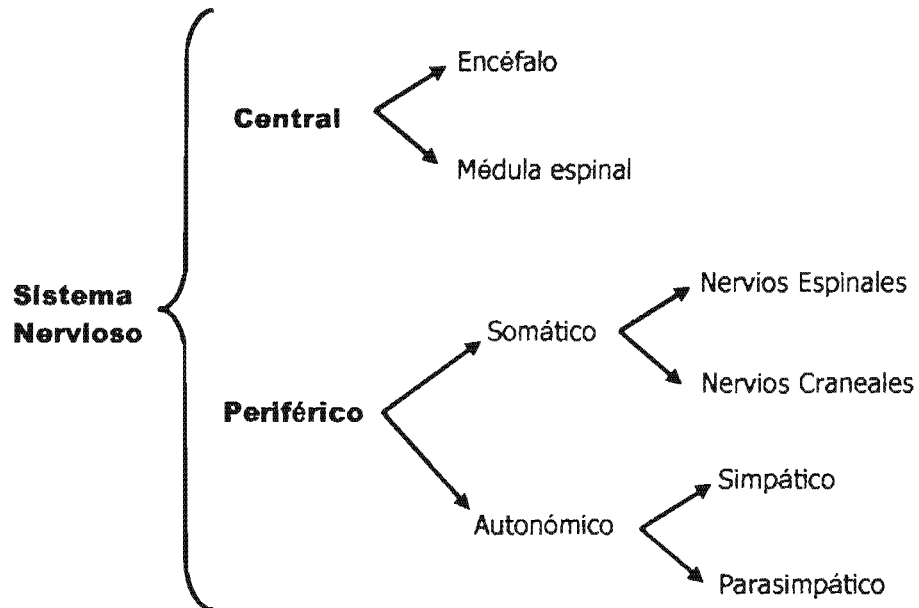
La actividad EEG ha sido explorada bajo la influencia de distintas drogas, incluyendo al diazepam. Estas investigaciones han aportado información de los cambios que ocurren durante el sueño y durante la vigilia en reposo.

No hay investigaciones dirigidas a explorar las diferencias sexuales de la actividad eléctrica cerebral, durante la demanda de una actividad cognoscitiva, bajo la influencia del diazepam. Es por esto que la presente investigación está orientada a explorar, a través del EEG cuantitativo los cambios que ocurren, en hombres y mujeres, bajo la influencia de una dosis ansiolítica de diazepam, durante la ejecución de una tarea que demanda atención sostenida y toma de decisiones.

7. ANTECEDENTES.

I. SISTEMA NERVIOSO.

Tradicionalmente, el sistema nervioso (SN) se ha dividido anatómicamente en dos partes principales: Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico. Cada una de estas divisiones tiene subdivisiones, como se muestra a continuación.



Sistema Nervioso Central (SNC).

Consta de las partes del sistema nervioso que están recubiertas por hueso: la médula espinal, alojada en el canal vertebral; y el encéfalo, situado dentro del cráneo. Puede dividirse en varias porciones que en orden céfalo-caudal son: corteza cerebral, estriado, diencéfalo, cerebelo, mesencéfalo, puente, médula oblongada y médula espinal.

A los nervios que llegan al sistema nervioso central se les llama aferentes y los que salen se denominan eferentes.

El SNC ejerce diferentes grados de control sensitivo y motor sobre los órganos del cuerpo, para lo cual está en permanente comunicación con ellos por medio de impulsos nerviosos.

Sistema Nervioso Periférico (SNP).

El SNP se subdivide en una porción somática, formada por los nervios craneales y espinales; y una porción autonómica, conformada por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

En la mayoría de los casos, los sistemas simpático y parasimpático se comportan como antagonistas fisiológicos, es decir, mientras uno estimula el otro inhibe (Brailowsky, 1998).

El sistema nervioso autónomo desempeña una función importante para el mantenimiento de la vida, controla de manera automática funciones tales como: temperatura, presión arterial, niveles de azúcar en sangre, entre otras. Esta regulación continua mantiene al organismo en un equilibrio de su medio interno.

El sistema autónomo es el que desencadena una respuesta en la que el organismo se alerta. Es una reacción que involucra en el ser humano una relación entre los cambios emocionales y las funciones viscerales (Alcaraz, 1996). Es el conjunto de cambios vinculados con el sistema de defensa del organismo ante un peligro. Los cambios generados tienen como propósito poner al organismo en la mejor condición para una situación de emergencia. La adrenalina y el cortisol regulan esos cambios.

El SN no ha evolucionado lo suficiente para distinguir entre una amenaza física de una psicológica. Si se percibe una amenaza de cualquier índole, sólo se tiene un repertorio de respuesta. Cuando continuamente se están secretando el cortisol y la adrenalina, sobreviene un funcionamiento disfuncional, generando un problema de ansiedad (Uriarte, 1996), lo cual obliga a buscar tratamientos para el padecimiento directo de la ansiedad así como para tratar las consecuencias generadas por la misma.

Regresando al SN, se sabe que está constituido por dos tipos principales de células: la neurona y la glía. La neurona, también llamada célula nerviosa, es la unidad anatómica y funcional del sistema nervioso, está formada de una parte central que rodea al núcleo denominada soma y dos tipos de prolongaciones: las dendritas y el axón.

La forma que tiene el SN para comunicarse es a través de señales eléctricas y químicas, las cuales son símbolos que no se asemejan al mundo externo que representan, es una tarea esencial del SN, decodificar el significado de las señales. Las neuronas pueden transformar conceptos e información complejos en simples señales eléctricas; el significado detrás de esas señales deriva de interconexiones específicas de neuronas (Nicholls *et al.*, 1992).

Antes de poder acceder a la anatomía neuronal se creía que las células nerviosas estaban físicamente unidas, fue en el año de 1889 que Santiago Ramón y Cajal, utilizando la técnica de Golgi, descubrió que las conexiones entre las neuronas, conocidas ahora como sinapsis, estaban cercanas pero no continuas (Ramón y Cajal, 1928).

El punto de contacto funcional entre una neurona y otra se le denomina sinapsis. Es el lugar principal en que la información es transmitida de neurona a neurona en el SNC o de neurona a algún músculo o glándula en la periferia. Se han descrito dos formas de comunicación o sinapsis, entre las células nerviosas: una eléctrica y otra química que a continuación se expondrán brevemente.

Comunicación eléctrica.

Desde el desarrollo de las primeras técnicas que permitieron monitorear la actividad eléctrica de las neuronas se ha generado información del proceso de excitación e inhibición y de los mecanismos que inician los impulsos nerviosos. El SN ocupa dos tipos de señales eléctricas, los potenciales de acción y los potenciales sinápticos.

A continuación se dará una breve explicación de la propiedad eléctrica que presentan las neuronas para ejercer su función principal: comunicar (para una revisión ver, Nicholls *et al.*, 1992; Hille y Catterall, 1999; Koester y Siegelbaum, 2000).

Potencial de acción.

Para estudiar las propiedades eléctricas de las células se han desarrollado técnicas que consisten en medir la diferencia de potencial que existe entre el interior y el exterior de la célula.

En el caso de las neuronas se conoce que su potencial de membrana en reposo, es decir, sin la influencia de estímulos, es de -60 a -70 mV aproximadamente. Esto quiere decir que la célula nerviosa tiene una mayor cantidad de cargas negativas al interior, en comparación con el exterior. El potencial de membrana depende de las concentraciones de iones (moléculas con una carga eléctrica) a cada lado de la membrana.

Las neuronas poseen una mayor concentración de proteínas con carga negativa y de iones potasio (K^+) al interior con respecto al exterior. Los iones sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{++}) son más abundantes fuera que dentro de la neurona (Koester, 2000). Debido a las diferentes concentraciones iónicas y a su diferencia de carga, todos los iones van a tender a moverse para llegar a un equilibrio eléctrico y en su concentración.

El paso de los iones a través de la membrana es a través del transporte pasivo o por medio de enzimas conocidas como bombas ATPasas iónicas, las cuales utilizan energía para transportar algunos iones a través de la membrana, en contra de sus gradientes de concentración. Por ejemplo, la bomba sodio-potasio es una proteína asociada a la membrana que mete 2 iones K^+ y saca 3 Na^+ , con gasto de energía metabólica. También existen receptores permeables a determinados iones.

Un cambio en el estado de la membrana celular inicia con la llegada de un estímulo (externo o liberación de neurotransmisor de otra neurona) el cual promueve la apertura de canales iónicos. Por ejemplo, la entrada de Na^+ despolariza la membrana, es decir, el interior de la célula se vuelve menos negativo. Si esta despolarización alcanza un nivel crítico, conocido como umbral de disparo, la neurona generará un potencial de acción.

Una vez alcanzado el umbral, se dispara el potencial de acción, en el cual el interior de la membrana puede alcanzar los 40 mV. Inmediatamente después, se produce un flujo de iones de K^+ al exterior, con lo que el interior vuelve hacerse negativo.

Se calcula que el potencial de acción tiene una duración de 2 milisegundos y si se alcanza el umbral no hay forma de revertirlo (Nicholls *et al.*, 1992).

Para transmitir la información de un lado a otro de la neurona, es necesario, que el potencial de acción viaje hasta el extremo del axón. Cuando el axón está lo suficientemente despolarizado para alcanzar el umbral, se abren los canales de sodio dependientes de voltaje adyacentes y se inicia el potencial de acción en el siguiente segmento axonal. La entrada de una carga positiva despolariza el segmento de la membrana inmediatamente antes de que alcance el umbral y genera su propio potencial de acción (Rang *et al.*, 2001). Así, el potencial de acción se conduce por el axón hasta que alcanza la terminal del mismo, con lo que se inicia la transmisión sináptica.

Potencial sináptico (PS).

Este potencial es gradual y no de "todo o nada", como los potenciales de acción, ya que puede poseer diversa amplitud eléctrica. El PS, al igual que el potencial de acción, está definido por el flujo de iones entre el interior y el exterior de la membrana (Cooper *et al.*, 2003).

Cuando los PSs propician la entrada de cationes y reducen la carga negativa al interior de la membrana sin alcanzar el umbral de disparo, se les llama potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE). Por el contrario, cuando propician la apertura de canales de K^+ o de Cl^- incrementan la negatividad al interior de la membrana, se les llama potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI).

La suma algebraica de los PSs representa la forma más simple de integración de las sinapsis. Existen dos tipos de suma: la temporal, que se refiere a la adición de los PSs generados en una misma sinapsis en un intervalo breve de tiempo; y la suma espacial, que es la adición de los PSs generados simultáneamente en sinapsis cercanas en la membrana de la neurona (Bear *et al.*, 1998).

Comunicación química.

La mayoría de la comunicación entre neuronas utiliza a un intermediario químico, o neurotransmisor, el cual se libera luego del potencial de acción de la presinapsis para ejercer un efecto en la postsinapsis.

Dentro de la neurona se sintetiza el neurotransmisor, el cual va a transmitir la comunicación a través de las neuronas.

La liberación del neurotransmisor está desencadenada por la llegada de un potencial de acción a la terminal del axón (ver Koester y Siegelbaum, 2000) y requiere de la participación de diversas proteínas para que finalmente sea secretado al espacio sináptico y ejerza algún efecto en la postsinapsis.

Cuando los canales de Na^+ de la terminal del axón se abren, debido al potencial de acción, la despolarización promueve la apertura de los canales de Ca^{++} el cual desencadena la activación de la sinapsina I por medio de la cinasa dependiente de Ca^{++} /calmodulina. La activación de la sinapsina I permite la movilización de la vesícula contenedora del neurotransmisor, a la membrana presináptica para que esta se fusione y el neurotransmisor finalmente sea liberado. (revisar en: Zucker *et al.*, 1999; Kandel y Siegelbaum, 2000)

La unidad elemental de la comunicación sináptica química es el contenido de una vesícula individual (*quantum*). Las vesículas contienen aproximadamente el mismo número de moléculas de neurotransmisor; la magnitud de la respuesta postsináptica al neurotransmisor liberado de manera espontánea puede registrarse electrofisiológicamente (Hille y Catterall, 1999).

Los neurotransmisores liberados de la presinapsis pueden ser del grupo de las catecolaminas como la dopamina, la norepinefrina o la epinefrina; o pertenecer a las indolaminas como la serotonina; o a los aminoácidos como el glutamato o el ácido γ -amino butírico (GABA), entre otros. Los neurotransmisores van a ejercer su acción en receptores específicos que se encuentran en la membrana neuronal.

A continuación se expondrá la información pertinente al sistema de neurotransmisión del GABA puesto que este trabajo se enfoca en la administración de diazepam, que como se verá más adelante, este fármaco interactúa con dicho sistema de neurotransmisión.

II. ÁCIDO γ -AMINO-BUTÍRICO (GABA).

El GABA fue descubierto, en 1950, por Roberts y Awapara de manera independiente (Awapara *et al.*, 1950; Roberts y Frankel, 1950). Rápidamente se encontró que cumplía con los criterios clásicos para ser considerado neurotransmisor: está presente en la terminal nerviosa, es liberado a partir de la estimulación eléctrica neuronal, existe un mecanismo que termina con la acción del neurotransmisor liberado, la aplicación a la neurona blanco imita la acción inhibitoria de la estimulación nerviosa y existen receptores específicos (Olsen y DeLorey, 1999).

En 1970 el GABA fue identificado como el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el SNC de mamíferos, está presente en concentraciones 1000 veces más altas que las concentraciones de monoaminas (Olsen y DeLorey, 1999).

Se han encontrado unas cuantas neuronas GABAérgicas (liberadoras de GABA) que envían axones largos hacia otras áreas en que se establecen contactos inhibitorios. Ejemplos de ellas son las células de Purkinje, la única eferencia cerebelosa, y la vía nigro-talámica. Sin embargo, la mayoría de las neuronas GABAérgicas son interneuronas, neuronas con axón corto que producen la función inhibitoria dentro del SNC (Haefely, 1989).

La anatomía de las vías GABAérgicas se ha clarificado a partir de técnicas de inmunohistoquímica de enzimas precursoras y enzimas que metabolizan el GABA. Se estima que entre un 10 y un 40% de las terminales nerviosas en la corteza cerebral, el hipocampo y la sustancia *nigra* utilizan GABA como neurotransmisor. Entre otras áreas cerebrales que contienen GABA se encuentran: el cerebelo, el estriado, el globo pálido y los bulbos olfatorios (Feldman *et al.*, 1997).

El GABA también se encuentra en el SNP. Desempeña un papel importante en la regulación del corazón, en el sistema reproductivo, en la vejiga y en la médula espinal, entre otros (Feldman *et al.*, 1997).

Biosíntesis y Biotransformación.

El GABA es sintetizado a partir del glutamato por acción de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). Se han reportado dos isoformas de GAD, una con un peso molecular de 65 Kda y otra de 67 Kda (Erlander *et al.*, 1991). Ambas enzimas se localizan en el pie terminal del axón lo que sugiere que es ahí donde se sintetiza el GABA que será liberado al espacio sináptico.

El catabolismo del GABA es iniciado por una enzima encontrada tanto en las neuronas GABAérgicas como en la glía, específicamente en los astrocitos (Feldman *et al.*, 1997). Esta enzima mitocondrial recibe el nombre de GABA amino-Transaminasa (GABA-T) y opera como otras amino-transferasas, es decir, transfiere el grupo amino del GABA al α keto-glutarato (α -KG). Los productos de esta reacción son el ácido succínico y el glutamato. El rompimiento del GABA conduce directamente a la regeneración de su precursor. El GABA en la glía es convertido en glutamina, la cual regresa a la neurona, donde es convertida en glutamato, por acción de la glutaminasa, generando nuevamente GABA (Feldman *et al.*, 1997).

Almacenamiento, liberación y recaptura.

El GABA es empaquetado y almacenado en vesículas en las terminales presinápticas, de las cuales se libera a la hendidura sináptica. El transportador vesicular de GABA (GAT) es altamente dependiente del potencial eléctrico que existe en la membrana vesicular, a diferencia del transportador vesicular de monoaminas, el cual depende de un sustrato energético. Aún no han sido identificados inhibidores específicos del GAT (Cooper *et al.*, 2003).

La llegada de un potencial de acción o de cualquier estímulo despolarizante en una terminal presináptica GABAérgica inicia una serie de eventos que resultan en la fusión vesicular a la membrana de la presinapsis y la liberación de GABA. Después de la liberación, la acción del GABA puede terminar por la acción de diferentes transportadores, localizados tanto en las neuronas como en la glía. La recaptura es la primera forma de inactivación del GABA.

Receptores Sinápticos.

Los receptores sinápticos en general, son proteínas localizadas en la membrana celular o en el interior de ésta. La mayoría de las drogas, las hormonas y los neurotransmisores, ejercen sus efectos a través de los receptores.

Los receptores promueven diferentes tipos de efectos celulares, algunos muy rápidos, como los involucrados en la transmisión sináptica, que en general ocupan una escala de milisegundos. Otros receptores median efectos que ocurren en varias horas o días como es el caso de algunos esteroides, que a través de segundos mensajeros incrementan la transcripción de genes de expresión temprana (McEwen, 1991).

En términos de estructura molecular y de la naturaleza del mecanismo de transducción, se pueden distinguir cuatro tipos de receptores, o superfamilias (Cooper *et al.*, 2003):

Tipo I: receptores ligados a canales. También conocidos como receptores ionotrópicos. Son receptores membranales que están acoplados directamente a un canal iónico y son los receptores en los que actúan rápidamente los neurotransmisores.

Tipo II: receptores acoplados a la proteína G. A estos receptores se les conoce también como metabotrópicos. Son receptores de siete dominios transmembranales, es decir, su estructura atraviesa siete veces la membrana. Están acoplados al mecanismo intracelular desencadenado por una proteína G.

Tipo III: receptores ligados a cinasas. Son receptores membranales que incorporan una proteína intracelular, del dominio de la cinasa (usualmente tirosina cinasa), dentro de su estructura.

Tipo IV: receptores que regulan la transcripción de genes. También se les conoce como receptores nucleares, aunque muchos de ellos se encuentren en el citosol más que en el núcleo.

Específicamente, los receptores a GABA fueron encontrados en las membranas de las células nerviosas, de animales invertebrados. Se encuentran lo suficientemente distribuidos en el SNC, de tal forma que la mayoría de las neuronas poseen estos receptores (Cooper *et al.*, 2003). Sin embargo, no son

exclusivos de las neuronas, también están expresados en los astrocitos, un tipo de glía, donde regulan a los canales de Cl⁻ (Feldman *et al.*, 1997).

La acción del GABA está mediada por tres tipos de receptores, los receptores ionotrópicos GABA_A y GABA_C y el receptor metabotrópico GABA_B.

Los receptores GABA_B y GABA_C no se han relacionado con el mecanismo de las benzodiazepinas por lo que serán descritos brevemente.

Receptor GABA_C.

Este subtipo de receptor se ha localizado en la retina de animales vertebrados (Lukasiewicz, 1996), en estructuras subcorticales del sistema visual que incluyen al colículo superior y a la región dorsal del núcleo geniculado lateral (Wegelius *et al.*, 1998; Schmidt *et al.*, 2001) y en el sistema nervioso central de humanos (Enz y Cutting, 1999). Sin embargo su distribución y estudio son restringidos en comparación con los otros dos subtipos de receptores a GABA.

Receptor GABA_B.

Receptor metabotrópico acoplado a una proteína G la cual desencadena la acción de segundos mensajeros produciendo efectos inhibidores lentos y prolongados (Misgeld *et al.*, 1995). Diferentes estudios han descrito receptores GABA_B en las membranas presináptica y postsináptica. En la presinapsis modulan la liberación de neurotransmisor inhibiendo el flujo de calcio (Ca²⁺) al interior de la neurona (Pfrieger *et al.*, 1994), mientras que en la postsinapsis están acoplados a una proteína G que desencadena un proceso metabólico (Kaupmann *et al.*, 1998).

Receptor GABA_A.

Este receptor es un ionóforo ubicado en la membrana postsináptica. Se piensa que la mayoría de los receptores GABA_A son ensamblajes pentaméricos que contienen distintas subunidades protéicas, tales como α , β , γ , δ , ϵ , θ , ρ (Möhler *et al.*, 2004). La principal isoforma del receptor GABA_A en el cerebro es la que contiene las subunidades $\alpha 1$ - $\beta 2$ - $\gamma 2$ (Macdonald y Olsen, 1994; McKernan y Whiting, 1996; Möhler *et al.*, 2004). Estudios electrofisiológicos (Macdonald y Olsen, 1994; Baumann, *et al.*, 2003) muestran la existencia de dos sitios en los que el GABA puede ejercer su acción. Se ha sugerido la ubicación de estos sitios

entre las subunidades α y β , siendo el sitio 2 tres veces más afín al GABA que el sitio 1 (Fig. 1).

En presencia del GABA las subunidades cambian la conformación de su estructura permitiendo el flujo de cloro (Cl^-). La entrada de Cl^- a la neurona genera una hiperpolarización, el potencial de membrana se aleja del umbral de disparo neuronal lo que resulta en una reducción de la probabilidad de ocurrencia del potencial de acción. La neurona se inhibe, es decir, se hace menos sensible a la despolarización que originan las aferencias excitadoras.

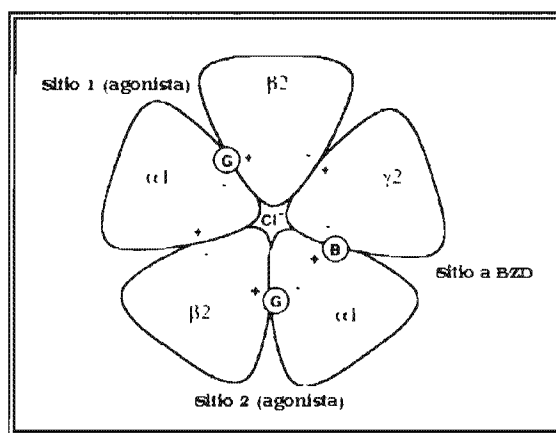


Fig. 1. Representación esquemática del receptor GABA_A que muestra los dos sitios agonistas (G) y el sitio de unión de las BZD (B). El sitio 2 agonista tiene tres veces más afinidad al GABA que el sitio 1. (Modificado de Baumann *et al.*, 2003)

Papel del GABA en la fisiología y en el comportamiento.

La presencia de neuronas GABAérgicas y conexiones sinápticas en todos los niveles del SN sugiere que la inhibición neuronal desempeña un papel central en la modulación del comportamiento.

Roberts, (1986) uno de los descubridores del GABA, argumenta que las estructuras que poseen neuronas con proyección GABAérgica, como la corteza del cerebelo, el globo pálido, la sustancia *nigra pars reticulata* y el núcleo reticular talámico, actúan como centros de comando coordinados que continuamente dominan sistemas excitatorios de salida.

Se han encontrado interneuronas GABAérgicas en la corteza cerebral y en el hipocampo, estructuras que contienen neuronas piramidales por lo tanto glutamatérgicas, la acción de las interneuronas inhibitorias sobre estas estructuras, modula la actividad de salida, la cual debe tener un balance entre excitación e inhibición para un adecuado funcionamiento del SN.

El GABA juega un papel importante en diferentes comportamientos y mecanismos fisiológicos, incluyendo la actividad motora, las conductas de agresión, alimentación, conducta sexual, regula la sensibilidad de dolor y los estados de ánimo. (Feldman *et al.*, 1997).

Farmacología de las neuronas GABAérgicas.

Diversas drogas pueden influir en la función GABAérgica, interactuando en diferentes sitios, tanto en la presinapsis como en la postsinapsis. Pueden modificar la cantidad y la interacción del GABA con los receptores a en la postsinapsis.

Las acciones de las drogas en la presinapsis comprenden efectos inhibitorios en la enzima que sintetiza al GABA (GAD), en la que lo degrada (GABA-T) y en su recaptura (GAT) (Rang *et al.*, 2001).

Se ha puesto especial interés en el estudio de la interacción de diversos compuestos con los receptores del GABA. Las drogas que interactúan a nivel del receptor pueden dividirse en agonistas y antagonistas.

Antagonistas de GABA.

El término antagonista se refiere a que una droga ocupa el receptor del neurotransmisor, pero no ejerce ningún efecto sobre éste. La acción del GABA en el receptor $GABA_A$ puede antagonizarse directamente, con sustancias que compiten con el GABA por el sitio de unión o indirectamente, modificando al receptor o inhibiendo la activación del ionóforo. Entre algunos antagonistas del GABA están: la bicuculina y la picrotoxina (Korpi *et al.*, 2002).

Agonistas de GABA.

Las sustancias agonistas son las que imitan la acción del neurotransmisor.

Distintas investigaciones (Majewska *et al.*, 1986; Suzdak *et al.*, 1986; Olsen *et al.*, 1991; Harris *et al.*, 1995) han demostrado una amplia variedad de compuestos que son capaces de actuar directamente en el receptor del GABA

potenciando su acción inhibitora. Como ejemplo se encuentra el muscimol, que es una sustancia proveniente del hongo *amanita muscaria* (Brailowsky, 1998).

El receptor $GABA_A$ tiene sitios diferentes al sitio en el que el GABA se adosa, que reconocen la estructura tridimensional de distintas sustancias tanto exógenas como endógenas (Fig. 2). El alcohol, los anestésicos generales, algunos sedantes, los convulsivantes, los barbitúricos, las benzodiazepinas y algunos esteroides como la progesterona y sus metabolitos son ejemplos de sustancias que al unirse al receptor $GABA_A$ van a modular el efecto inducido por el GABA (Majewska *et al.*, 1986; Suzdak *et al.*, 1986; Olsen *et al.*, 1991; Harris *et al.*, 1995; Vanover *et al.*, 1999; Mehta y Ticku, 1999; Korpi *et al.*, 2002).

Debido al interés del presente trabajo en explorar las diferencias que existen entre hombres y mujeres, bajo el efecto de una dosis ansiolítica de diazepam, una de las benzodiazepinas más utilizadas por la sociedad actual, en el siguiente capítulo, se detallarán las propiedades farmacológicas y el mecanismo de acción de las benzodiazepinas, así como, la interacción entre el GABA y los esteroides sexuales, específicamente, la progesterona.

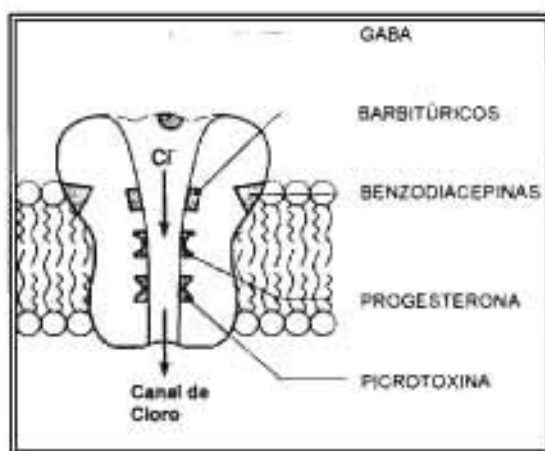


Fig. 2. Modelo estructural del receptor $GABA_A$. Este esquema muestra los diferentes sitios de unión de una variedad de compuestos que tienen algún efecto en el ionóforo a cloro. (Modificado de Olsen y DeLorey, 1999)

III. BENZODIACEPINAS Y ESTEROIDES

A lo largo de la historia de la vida, se han realizado esfuerzos para encontrar sustancias que alivien los síntomas de ansiedad. El alcohol fue una de las primeras sustancias ansiolíticas, en ser descubierta.

Tiempo después y con fines terapéuticos, se sintetizan los barbitúricos, compuestos ampliamente utilizados por los psiquiatras en la II Guerra Mundial para tratar a los soldados.

Electrofisiológicamente, los efectos de los barbitúricos se relacionan con una depresión de la transmisión de sinapsis excitadoras en todos los tejidos excitables, pero particularmente el tejido nervioso (Brailowsky, 1998). En un nivel molecular, los barbitúricos ejercen sus efectos facilitando la inhibición GABAérgica mediada por el cloro (Cl⁻).

Los barbitúricos se han utilizado como anestésicos, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, sin embargo, con el advenimiento de las benzodiazepinas, su utilización ha disminuido, ya que la dependencia y tolerancia es muy frecuente, el umbral de toxicidad puede alcanzarse con facilidad y producir muerte por intoxicación (Moro y Lizasoain, 2003).

El clordiazepóxido (CDP) fue la primera benzodiazepina (BZD) sintetizada. Lowell Randall *et al.* descubren sus propiedades miorrelajantes, sedantes y anticonvulsivas; más tarde reportan su acción ansiolítica (1960).

Después de un año se sintetiza el diazepam (DZ), más potente que el CDP, seguido de otros compuestos genéricos como el oxazepam, nitrazepam, flurazepam, entre otros.

El nombre de benzodiazepina es dado por el anillo de benceno que forma parte de la estructura química básica de las BZDs.

Los efectos más importantes de las BZDs son en el SNC y consisten en:

- reducción de la ansiedad
- sedación e inducción de sueño
- reducción del tono muscular
- efectos anticonvulsivos.

Farmacocinética.

Para que un fármaco actúe es necesario que llegue al sitio de acción. Para ello, la sustancia debe atravesar distintas barreras orgánicas.

Uno de los principales objetivos de la farmacocinética es describir los fenómenos involucrados en la disposición de un fármaco y en la respuesta que el organismo presenta. Esto incluye a la absorción, distribución, biotransformación, disponibilidad y eliminación de las drogas.

Los fármacos pueden entrar al SNC a través de los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal, después de traspasar la barrera hematoencefálica; o bien pueden penetrar al líquido cerebroespinal y de ahí al tejido nervioso. La barrera hematoencefálica protege al cerebro del contacto de muchas sustancias, entre ellas proteínas y otras moléculas de gran tamaño. Los factores (López-Rubalcaba y Fernández-Guasti, 1996) que determinan que un fármaco traspase la barrera hematoencefálica son:

Unión a proteínas. Las concentraciones del fármaco que no se une a proteínas son las que van a ejercer el efecto en el órgano blanco.

Ionización. La droga se difunde al cerebro de forma no ionizada, esto se relaciona con las cargas eléctricas.

Liposolubilidad. El cerebro es altamente lipídico, por lo que la solubilidad lipídica de la droga es un buen indicador de la rapidez con la que la droga ingresa al cerebro.

Las BZDs son fármacos con una alta liposolubilidad. Se absorben completamente por vía oral y alcanzan su concentración máxima en sangre de 1 a 4 horas, con variaciones que dependen de la BZD, de la forma de administración y de características individuales. En la Tabla 1 se muestran las características farmacocinéticas de algunas BZDs.

Por vía intramuscular, la bioaccesibilidad del DZ y del CDP, es lenta, errática e incompleta y sus efectos son retardados, alcanzando máximas concentraciones plasmáticas de 10 a 12 horas (Uriarte, 1983).

Una vez en sangre, las BZDs se unen a proteínas plasmáticas de forma variable (ver Tabla 1), sólo la que queda libre atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para alcanzar al SNC.

Las BZDs se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo, pero debido a que el DZ tiene mayor capacidad lipofílica que el CDP, su volumen de distribución es más grande. Las mujeres como los ancianos tienen los volúmenes de distribución más elevados (Uriarte, 1983). La duración del efecto está determinada por su distribución más que por su eliminación.

La mayoría de las BZDs van a producir por biotransformación el desmetildiazepam, el cual se elimina por vía hepática y el oxazepam, eliminado por vía renal (Uriarte, 1983). Ambos son metabolitos activos de vida media larga que van a continuar con el efecto benzodiazepínico.

Tabla 1. Características farmacocinéticas de algunas benzodiazepinas.

Ejemplos de BZD	T _{max} oral (h)	T _{1/2} (h)	Unión a proteínas (%)	Liposolubilidad
DE ACCIÓN CORTA/RÁPIDA				
Midazolam	0.3	1.3-3.2	96	1.54
Triazolam	1.2	2.2	77	0.64
DE ACCIÓN INTERMEDIA				
Bromazepam	1	10-20	70	0.24
Flunitrazepam	1	15-30	78	0.31
Lorazepam	1.2	9-22	85	0.48
DE ACCIÓN LARGA				
Clorazepato	0.9	24-60	82	
Clordiazepóxido	1-4	6-28	94-97	
Flurazepam	1	40-100	96	
Diazepam	1	20-100	96-98	1.0

T_{max} oral = concentración máxima en sangre por vía oral, T_{1/2} = vida media del fármaco, h = reportado en horas. (Modificado de Moro y Lizasoain, 2003)

Farmacodinamia.

Se usa el término farmacodinamia para referirse a los mecanismos que el fármaco tiene sobre el organismo. Generalmente los fármacos actúan en receptores localizados en las membranas y en el interior de las células de los tejidos, produciendo un enlace reversible en el que cambian la reactividad del receptor (Rang *et al.*, 2001).

A pesar del esfuerzo realizado por los investigadores, llevó tiempo encontrar el mecanismo de acción de las BZDs. En 1975 había evidencia experimental (Haefely *et al.*, 1975) para proponer la facilitación de la transmisión sináptica GABAérgica como mecanismo de acción, el cual, es común para todas las BZDs.

Las BZDs ejercen su acción en el receptor GABA_A, al pegarse a él, producen un cambio en la conformación de las subunidades permitiendo que el Cl⁻ extracelular fluya al interior de la neurona alejando a la membrana del umbral de disparo.

En bajas concentraciones los barbitúricos incrementan el tiempo de apertura del canal de Cl⁻, mientras que las BZDs incrementan la probabilidad de apertura del canal (Haefely, 1989).

Receptores de BZDs.

En 1977 fueron identificados y caracterizados los sitios del receptor GABA_A en los que las BZDs se unen para producir sus efectos (Squires y Baestrup, 1977).

Young y Kuhar (1979) encuentran variaciones de la distribución de los receptores sensibles a BZDs dependiendo de la capa cortical, por ejemplo, en la corteza calcarina hay más receptores a BZDs en las capas III, y IV que en las capas II, V y VI. Así mismo, reportan que la distribución de los receptores a BZDs es similar entre ratas y humanos. Utilizando la técnica de autoradiografía observan un elevado número de estos receptores en el cerebro basal anterior, seguido por la corteza cerebral del lóbulo frontal, y en las láminas II, IV, V y VII de la médula espinal. En la materia blanca no se encontraron receptores.

En 1987, la estructura primaria del sitio de unión a BZDs fue determinada utilizando técnicas de genética molecular (Schofield *et al.*, 1987).

Tras la búsqueda de algún ligando endógeno que interactuara con el receptor a BZDs, Bastrup *et al.* (1980) aíslan un derivado de la β -carbolina-3-carboxilasa. Algunas β -carbolinas no sólo bloquean los efectos de las BZDs actuando como antagonistas, sino que por sí solas producen efectos contrarios a las BZDs. Esto demostró que el receptor a BZDs puede mediar efectos opuestos: la acción de facilitación e inhibición del GABA. Con este descubrimiento se propone el término de agonista inverso para denominar a los compuestos que tuvieran el efecto contrario al inducido por el neurotransmisor (Polc *et al.*, 1982).

Un efecto importante ocurre de la interacción alostérica entre el GABA y las BZDs en el receptor GABA_A, es decir, se pegan en el mismo receptor pero en sitios diferentes.

Las BZDs sólo tienen efecto cuando las neuronas GABAérgicas están activas. Así, la potencia de las BZDs está limitada por la disponibilidad de GABA, esta propiedad, aunada a la ausencia de receptores a BZDs en el sistema nervioso autónomo, es importante para el amplio margen de seguridad que estos compuestos presentan (Feldman *et al.*, 1997).

Uso terapéutico de las BZDs en los trastornos de ansiedad.

El principal empleo de las BZDs es para contrarrestar los síntomas de la ansiedad.

La ansiedad es un mecanismo de adaptación y por ello una experiencia común a todos los humanos, de manera que no es patológica, sin embargo cuando se convierte en una respuesta desproporcionada ya sea en intensidad o duración, y no es útil ni física ni mentalmente para preparar al sujeto a resolver una amenaza, entonces se considera a la ansiedad como un proceso patológico (Uriarte, 1983).

La respuesta de ansiedad implica la acción de las glándulas suprarrenales. En las primeras etapas de una situación de emergencia opera el núcleo de estas glándulas produciendo adrenalina y noradrenalina, las cuales se secretan en

estados de miedo, angustia o enojo (Alcaraz, 1996). Estas glándulas activan el Sistema Simpático para preparar al organismo ante eventos amenazantes. Después la activación de la corteza de las glándulas suprarrenales produce la liberación de cortisol, el cual pertenece a los glucocorticoides ya que modifica el metabolismo de la glucosa. Algunas de las acciones que produce el cortisol ayudan a reestablecer los niveles fisiológicos previos a la respuesta de emergencia (Uriarte, 1996).

Cuando los glucocorticoides o la adrenalina se secretan por periodos prolongados los resultados son negativos, menguando la salud.

En los pacientes con ansiedad, las BZDs alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos de temblor, taquicardia, sudor, etc. Algunas BZDs pueden ser útiles en trastornos específicos de la ansiedad como en el ataque de pánico. La respuesta de las BZDs es muy rápida a diferencia de otros fármacos como los antidepresivos o la buspirona que requieren mayor tiempo (Moro y Lizasoain, 2003).

Efectos colaterales de las BZDs.

Los fármacos producen efectos diferentes a los requeridos para el tratamiento de los padecimientos.

Las BZDs pueden producir sedación, disartria, ataxia, somnolencia (Moro y Lizasoain, 2003).

No sólo alteran físicamente sino que ciertos aspectos cognoscitivos se ven deteriorados. El efecto que tienen las BZDs en tareas que involucran el funcionamiento de los lóbulos frontales, ha sido escasamente explorado. En un estudio (Deakin *et al.*, 2004) llevado a cabo en hombres, se encontró que el diazepam disminuye el rendimiento en tareas que requieren de planeación y acorta la latencia de respuestas en situaciones conflicto, la tarea consiste en tomar la decisión de apostar a la condición en que más puntos obtendrán, pero sabiendo que es la opción con mayor probabilidad de perder.

Teixeira-Silva *et al.* (2004) utilizan una versión modificada de la prueba de Stroop para inducir ansiedad durante la ejecución y no para explorar la actividad

de los lóbulos frontales. El diazepam revierte la ansiedad en los hombres mientras que en las mujeres no se observó este efecto.

Se ha visto que las BZDs tienen un efecto adverso en la coordinación psicomotora (Linnoila *et al.*, 1990), en el tiempo de reacción (Miller *et al.*, 1988) y en tareas de memoria (Ghoneim y Mewaldt, 1990; Linnoila *et al.*, 1990; Gorissen *et al.*, 1998). Aunque existe un consenso de que lo alterado es la adquisición y no la recuperación de la información, no está claro si se debe a una disminución en los recursos de atención (Gorissen *et al.*, 1998).

El presente estudio se enfoca en explorar los efectos de las BZDs en una tarea que demanda atención sostenida por lo que a continuación se exponen aspectos básicos y hallazgos experimentales.

Atención y BZDs.

El proceso de atención engloba distintos mecanismos complejos por lo que no puede estar ligado a una sola estructura cerebral o ser explorado con una única prueba. Se han hecho varios intentos por definir la atención y se han propuesto modelos para un mejor entendimiento del proceso.

Estévez-González *et al.* (1997) definen a la atención como un estado cerebral de preparación, que precede a la percepción y a la acción, siendo el resultado de una red de conexiones corticales y subcorticales de predominio derecho.

Estudios en pacientes con daño en el hemisferio derecho (Posner *et al.*, 1987; Mesulam, 1996), así como estudios de imagen en sujetos sanos (Sturm *et al.*, 1999; Iacoboni, 2000), revelan la importancia de este hemisferio en la atención.

La atención se ha subdividido (Estévez-González *et al.*, 1997) para su estudio y exploración clínica en:

1) *Vigilia o alerta* que corresponde al estado básico del que se parte para atender los estímulos.

2) *Atención selectiva*, es un término amplio ya que cualquier tipo de atención no automática implica atención selectiva, pero de modo particular se aplica a la

atención perceptiva regulada, entre otras estructuras, por la corteza parietal posterior.

3) *Atención serial*, es el mecanismo necesario para llevar a cabo tareas de búsqueda y cancelación de un estímulo específico que está entre otros estímulos distractores.

4) *Atención dividida*, cuando dos o más tareas deben realizarse al mismo tiempo.

5) *Atención sostenida*, es la capacidad por la cual se mantiene el estado de alerta en acontecimientos que suceden rápida o lentamente durante un período prolongado, a pesar de la frustración y el aburrimiento.

6) *Inhibición*, se trata de suprimir una respuesta automática.

De acuerdo con los circuitos propuestos por Mesulam (1990), la atención tiene un componente perceptivo, uno motor y otro límbico. Así, forman parte de este circuito, la región posterior del lóbulo parietal, las regiones premotora y prefrontal, del lóbulo frontal y el giro del cíngulo.

Luria (1979) propone que el lóbulo frontal tiene un papel fundamental en el control voluntario de la atención. Señala que durante la maduración cerebral, en el período de la infancia, la atención pasa de su condición original de involuntaria a poder ser controlada. Inicialmente, el niño depende totalmente del medio y atiende de acuerdo con las características del estímulo (intensidad, novedad, contraste, etc.); progresivamente va adquiriendo el control voluntario de la atención, de manera que la atención del adulto representaría la capacidad de seleccionar el estímulo al cual se desea atender y permite inhibir los estímulos irrelevantes.

Posner y Petersen (1990) plantean un modelo en el que describen a la atención como una función cerebral regulada por tres sistemas neurofuncionales entrelazados (ver Posner y Fan, 2003).

El primer sistema es el de alerta, dependiente de la integridad del sistema reticular activador y de sus influencias reguladoras talámicas, límbicas, frontales y de los ganglios basales.

El segundo sistema se denomina atencional posterior, éste permite la "orientación hacia" y la localización de los estímulos, es decir, ser selectivos con la

información prioritaria. Depende de la integridad de la corteza parietal posterior, la cual está involucrada en el control de la atención de desplazamiento; del pulvinar talámico, el cual está implicado en la supresión de los estímulos irrelevantes y en la potencia de las señales significativas; y del colículo superior, en el caso de los estímulos visuales.

El tercer sistema es el atencional anterior, el cual regula la dirección y el objetivo de la atención. Está integrado por el cíngulo anterior, la región prefrontal dorsolateral y el núcleo caudado. Este sistema está ligado al sistema atencional posterior, ya que el giro del cíngulo anterior está fuertemente conectado con la corteza parietal posterior además de con la corteza prefrontal dorsolateral (Goldman-Rakic, 1988).

De acuerdo con el modelo de Van Zomeren y Brouwer (1994) la atención puede ser dividida en dos grandes subsistemas, uno representando el aspecto de alerta y la atención sostenida y el otro, por el aspecto selectivo y la atención dividida.

Una tarea utilizada para medir el estado de alerta y en sentido general el nivel de preparación para dar una respuesta es el tiempo de reacción, el cual se limita al registro del tiempo que emplea el sujeto en resolver una tarea, es el intervalo transcurrido entre la presentación de un estímulo y el inicio de la respuesta. A esta definición hay que añadir que el sujeto suele estar sometido a una demanda de velocidad y precisión (contestar lo más rápido posible cuando aparece el estímulo, pero sin cometer errores). Los experimentos de tiempo de reacción suelen emplear un tipo de tareas muy simples (detectar una señal, discriminar entre dos señales, verificar si una frase es correcta o no, etc.) en las cuales la exactitud de las respuestas está garantizada, y su demora es del orden de centenares de milisegundos. El tiempo de reacción guarda una estrecha relación con la complejidad del proceso mental requerido para ejecutar la respuesta, se sabe que puede verse alterado por distintos factores (de Vega, 1984) como: el tipo de receptor sensorial estimulado (la respuesta es más rápida a los sonidos que a la luz), la duración del período preparatorio, la práctica, el estado motivacional y el estado de alerta (Corsi-Cabrera *et al.*, 1996), etc.

Como ya se mencionó, la atención es un proceso complejo. En la presente investigación se explora el aspecto de la atención sostenida e inhibición.

Chao y Knight (1995) encuentran que personas con lesión en la corteza prefrontal presentan un déficit en la atención sostenida y en la inhibición de respuestas a distractores.

Lesiones del lóbulo parietal producen un aumento en el tiempo de reacción y el número de omisiones (Rueckert y Grafman, 1998) aunque el déficit en la atención sostenida no es igual al de los pacientes con lesión frontal, quienes tienen un peor desempeño cuando el intervalo entre estímulos es más lento (Wilkins *et al.*, 1987) mientras que lesiones posteriores producen un deterioro en la ejecución cuando los estímulos se presentan a mayor velocidad (Rueckert y Grafman, 1998).

En la mayoría de las investigaciones dirigidas a estudiar el efecto producido por las BZDs en tareas de atención sostenida o vigilancia, encuentran un deterioro en el desempeño.

McGaughy y Sarter (1995) miden la atención sostenida en ratas con un paradigma de condicionamiento operante. La administración de clordiazepóxido resultó en un decremento en la habilidad de los animales para discriminar entre los estímulos "señal" y los "no señal", un efecto similar al que encuentran en ratas de edad avanzada, este efecto se debió exclusivamente al incremento en el número de omisiones.

En una tarea de vigilancia Kozena *et al.* (1995) encuentran que sólo ciertas BZDs y a dosis específicas (diazepam 5 y 10mg, alprazolam 0.5mg y nitrazepam 5mg) causan un deterioro significativo en la ejecución. La instauración del efecto fue más rápida para el DZ, mientras que el alprazolam mantuvo el efecto por más tiempo. No encuentran efectos en las tareas psicomotoras excepto para la prueba de cancelación de Bourdon en la primera fase del efecto del DZ.

En una tarea que requiere movimiento ocular y vigilancia para la detección del estímulo, ocurre una reducción en la exactitud cuando se administró oxazepam (40mg) (van Leeuwen *et al.*, 1994).

Efecto de las BZDs en el Sistema de las Monoaminas.

Existe evidencia de que las BZDs reducen el tono de dopamina (DA) en los tubérculos olfatorios, el núcleo *accumbens*, el núcleo caudado y la corteza cerebral. Este efecto parece ser debido a un aumento de la inhibición mediada por el GABA en los somas dopaminérgicos de la vía mesolímbica. De manera similar, las BZDs disminuyen la norepinefrina (NE) inhibiendo las células del *locus coeruleus* (Fuxe, 1975).

Efecto de las BZDs en el Sistema de la Acetilcolina (Ach).

La administración intravenosa de DZ (17 $\mu\text{mol/kg}$ en ratas y ratones) incrementa los niveles de Ach en los sinaptosomas sin afectar la cantidad del precursor de la Ach, la colina; ni la actividad de las enzimas que la sintetizan y biotransforman, la colin-acetiltransferasa y la colinesterasa, respectivamente. Este mecanismo sugiere un agotamiento de la Ach disponible, es decir, hay un bloqueo en la liberación de Ach. El bloqueo de Ach en el hipocampo se relaciona con el efecto amnésico de algunas BZDs y con las dificultades de memoria que presentan algunos pacientes tras el consumo crónico de las mismas (Feldman *et al.*, 1997).

Se ha encontrado que el DZ reduce la liberación de Ach en la corteza basal (Acquas *et al.*, 1998) y en el núcleo *accumbens* (Rada y Hoebel, 2005) en ratas.

Efecto de las BZDs en el Sistema de la Serotonina (5-HT).

Existe evidencia de que el sistema serotoninérgico está involucrado en la ansiedad. En estudios con animales a los que se les somete a un paradigma que incrementa los niveles de ansiedad, se observan respuestas similares cuando se les administra algún ansiolítico o un antagonista de 5-HT (Feldman *et al.*, 1997).

Con la administración de BZDs se ha registrado un decremento en la actividad unitaria de las neuronas del *raphe* dorsal (Trulson *et al.*, 1982) y un decremento en la síntesis de 5-HT (McEiroy *et al.*, 1986).

Esteroides Sexuales.

Las acciones de las hormonas ocurren en períodos críticos del desarrollo, en la vida adulta durante ciclos endocrinos naturales y en respuesta a estímulos ambientales, así como en los procesos de envejecimiento (Siegel *et al.*, 1999).

Los cambios funcionales asociados a la secreción de hormonas incluyen una modificación en el comportamiento.

Un tipo de hormonas secretadas en cantidad diferente en hombres y mujeres son los esteroides sexuales. Los estrógenos, andrógenos y progestágenos conforman a los esteroides sexuales ya que el control de la actividad sexual y reproductiva está ligado a estos.

Los esteroides sexuales regulan la transmisión sináptica. Lo hacen incrementando la transcripción de genes específicos después de unirse a receptores intracelulares (McEwen, 1991), o como ocurre con la progesterona, actuando directamente en receptores ubicados en la membrana neuronal (Schumacher, 1990; Majewska, 1992).

Debido a la amplia distribución de los receptores sensibles a esteroides sexuales, estos influyen la actividad neuronal de grandes áreas del sistema nervioso, donde ejercen una gran variedad de efectos que no están ligados necesariamente, a la función reproductiva (Baulieu y Schumacher, 1996).

La neurona no es la única en poseer receptores a hormonas, se ha demostrado, en cultivos de célula glial de rata, que ésta tiene receptores a estradiol y progesterona (Jung-Testas *et al.*, 1994).

Algunos esteroides, que reciben el nombre de neuroesteroides, son biotransformados a partir del colesterol o sintetizados por la célula glial en el cerebro (Jung-Testas *et al.*, 1994) o en los nervios periféricos. El término neuroesteroides hace alusión al lugar donde los esteroides son sintetizados, el sistema nervioso. La progesterona, por ejemplo, la cual es un esteroide sintetizado por los ovarios y por las glándulas adrenales, se le considera neuroesteroide si es sintetizada en el cerebro o en los nervios periféricos.

La génesis de los esteroides empieza con la conversión de colesterol en pregnenolona por el citocromo P450. Este paso enzimático, que toma lugar en la

membrana mitocondrial, es característico de las glándulas endocrinas, incluyendo los testículos, los ovarios y las glándulas adrenales. El primer indicador de que la prenenolona también era sintetizada en el sistema nervioso provino de encontrar niveles mayores en el cerebro que en la sangre (Corpéchet *et al.*, 1983).

Dado que se ha encontrado que la progesterona y sus metabolitos tienen un sitio de unión en el receptor GABA_A y que los niveles circulantes en sangre son diferentes entre hombres y mujeres, a continuación se expondrán las principales características de este neuroesteroide.

Progesterona.

Como neuroesteroide, la progesterona puede sintetizarse a partir del colesterol, formar primero pregnenolona y esta convertirse en progesterona, la cual es metabolizada a 3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-ona (pregnanolona) por acción de la 5 α -reductasa y a 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-ona (alopregnanolona) por la enzima 3 α -oxidoreductasa (Vanover *et al.*, 1999).

Para la progesterona se han detectado receptores en diferentes estructuras cerebrales que no están relacionadas con la función reproductiva, una de ellas es la corteza frontal en la cual son mucho más numerosos en la hembra que en el macho (MacLusky y McEwen, 1980). También fueron encontrados receptores intracelulares a progestinas en la corteza frontal (Blaustein y Wade, 1978), en CA1 del hipocampo y otras regiones de la corteza cerebral (Hagihara, *et al.*, 1992).

La progesterona y su metabolito dihidroprogesterona tienen un efecto como el de las benzodiazepinas en el receptor GABA_A ya que produce analgesia y ansiólisis (Majewska *et al.*, 1986; Majewska, 1992; Fernández-Guasti y Picazo, 1999). Las progestinas también tienen un importante efecto en el desempeño cognoscitivo, en la actividad EEG en humanos (Solis-Ortiz, *et al.*, 2004) y en ratas (del Río-Portilla, *et al.*, 1997; Ugalde, *et al.*, 1998).

Solis-Ortiz *et al.* (2004) encuentran que las mujeres tienen un mejor desempeño, durante la ejecución de una tarea que involucra la actividad de los lóbulos frontales, en la fase lútea temprana, cuando los niveles de progesterona están más elevados y durante la menstruación, cuando los niveles tanto de estrógenos como de progesterona son bajos. La ejecución estuvo deteriorada en

el pico transitorio de estrógenos y durante la fase lútea tardía, cuando los niveles hormonales están inestables o en descenso.

Las diferencias entre hombres y mujeres serán abordadas en la siguiente sección.

IV. DIFERENCIAS SEXUALES

Neuroanatomía.

En el cerebro se han observado diferencias anatómicas entre hombres y mujeres. Las técnicas utilizadas anteriormente permitían una comparación de la anatomía únicamente *post mortem*, con las técnicas de neuroimagen recientes se han explorado las diferencias *in vivo* en personas sanas o con alguna alteración y tanto en personas mayores como en sujetos jóvenes.

El encontrar diferencias sexuales en el tamaño del cerebro generó distintas interpretaciones, se relacionó con inteligencia y habilidades superiores. Poco a poco, estas interpretaciones, fueron decayendo cuando eran contrastadas con datos experimentales. No es que hubiera mayor inteligencia sino que, entre hombres y mujeres, hay habilidades y estrategias cognoscitivas que son diferentes.

Se sabe que el cerebro de hombres es más pesado y más grande que el cerebro de mujeres (Allen *et al.*, 2003). Con técnicas de imagen, como la Resonancia Magnética (RM), se ha visto que la proporción entre la materia gris y la blanca es consistentemente mayor en mujeres que en hombres (Allen *et al.*, 2003; Gur *et al.*, 1999). Se ha reportado que las mujeres tienen un tejido cerebral más complejo que los hombres, es decir, tienen más pliegues y surcos más profundos en las regiones frontal superior, parietal y frontal inferior del hemisferio derecho (Luders *et al.*, 2004).

Otra estructura que ha sido ampliamente estudiada es el cuerpo caloso, el principal conjunto de fibras que interconectan los dos hemisferios. De Lacoste-Utamsing y Holloway (1982) reportan que la región más posterior, el esplenio, es mayor en mujeres que en hombres. Estudios posteriores con RM confirman este hallazgo (Sullivan *et al.*, 2001), el cual se ha relacionado con el procesamiento del lenguaje en ambos hemisferios en mujeres. Dubb *et al.* (2003), adicionalmente, encuentran que la rodilla del cuerpo caloso es mayor en hombres que en mujeres, sugiriendo mayor comunicación interhemisférica en las tareas motoras.

Allen y Gorski (1991) reportan que la comisura anterior es 12% más grande en las mujeres que en los hombres y la adherencia inter-talámica la encontraron

presente en el 78% de las mujeres y en el 68% de los hombres que estudiaron, siendo de mayor tamaño en las mujeres.

No podemos llegar a conclusiones en cuanto a las diferencias conductuales partiendo de las diferencias neuroanatómicas encontradas, pero diversos estudios se han encaminado a medir el desempeño de distintas tareas y han encontrado diferencias entre hombres y mujeres.

Habilidades en Matemáticas y en Lenguaje.

Una de las primeras diferencias encontradas entre hombres y mujeres fue la habilidad matemática. El origen de esta diferencia es controversial (para una revisión ver Kimura, 1999) ya que hay quienes argumentan que se trata de una diferencia en la educación, enfatizada por la expectativa de padres y maestros. Sin embargo, estas diferencias entre sexos se mantienen entre diferentes culturas y no sólo en las sociedades más tradicionales, como era de esperarse si se debiera a factores de socialización.

En investigaciones experimentales (ver Kimura, 1999) se ha reportado que los hombres obtienen puntajes más altos que las mujeres en pruebas de razonamiento matemático o en solución de problemas.

Una posible explicación a la ventaja que tienen los hombres en matemáticas, se deriva de una habilidad espacial superior, en los mismos.

En distintos componentes del lenguaje se han reportado diferencias entre hombres y mujeres. El desarrollo de habilidades para el lenguaje es notorio sobre todo en edades tempranas; las niñas muestran una pronta adquisición del lenguaje, articulan las palabras antes y mejor que los niños y producen oraciones más largas (ver Kimura, 1999).

En la clínica se ve con mayor frecuencia (48% en hombres vs. 13% en mujeres) que los hombres presentan algún tipo de afasia si la lesión es del hemisferio izquierdo, en tanto que, la mayoría de las mujeres con problemas afásicos presentan una lesión que abarca los dos hemisferios. Esto sugiere que las mujeres tienen una representación bilateral del lenguaje (McGlone, 1977; Butler, 1984).

Se ha propuesto que los hombres tienen una representación del lenguaje más difusa en el hemisferio izquierdo, mientras que en las mujeres está más focalizada, esto se apoya con evidencias obtenidas de la estimulación eléctrica cerebral (Mateer y Cameron, 1987). Los errores en la denominación fueron encontrados en un mayor número de sitios estimulados, del hemisferio izquierdo, en hombres (63%) que en mujeres (38%).

En estudios realizados con resonancia magnética funcional (IRMf) en los que se exploran los patrones de activación de hombres y mujeres durante tareas de lenguaje, Baxter *et al.* (2003) reportan que los hombres muestran principalmente activación del hemisferio izquierdo en grandes sitios del giro frontal inferior, del giro temporal superior y de regiones del giro del cíngulo, mientras que la actividad del hemisferio derecho generalmente, estuvo ausente. En contraste, las mujeres mostraron activación del giro temporal superior tanto del hemisferio izquierdo como del derecho y del giro frontal superior izquierdo. La lateralización del lenguaje al hemisferio izquierdo en hombres, también se encuentra en tareas léxicas (Rossell *et al.*, 2002) y en procesamiento fonológico (Gur *et al.*, 2000).

Procesamiento Emocional.

Para el procesamiento emocional se ha propuesto una lateralización en el hemisferio derecho. En un meta-análisis (Wager *et al.*, 2003) de 65 estudios con IRMf se encontró mayor lateralización de la actividad emocional en hombres y las mujeres mayor activación del tallo cerebral y del tálamo izquierdo, así como en la región anterior del giro del cíngulo.

Se han reportado diferencias sexuales en la habilidad y en los patrones de actividad cerebral para el reconocimiento de emociones. En un estudio realizado con tomografía por emisión de positrones (PET), las mujeres mostraron una activación frontal bilateral y los hombres una activación del lado derecho, durante el reconocimiento de expresiones faciales de emoción (Hall *et al.*, 2004).

Existe evidencia de una lateralización en la actividad cerebral relacionada con la memoria emocional dependiente del sexo. Los hombres muestran mayor activación de la amígdala del hemisferio derecho, para las imágenes que juzgan

como más emotivas, mientras que en las mujeres, la activación más fuerte fue de la amígdala izquierda (Cahill *et al.*, 2004). También se sabe que las mujeres recuerdan mejor estímulos emocionales que los hombres (Canli *et al.*, 2002).

Tareas Motoras y Cognoscitivas.

Entre hombres y mujeres hay diferencias en las habilidades motoras. Los hombres muestran mejor ejecución que las mujeres en tareas en donde hay un "blanco" al que se debe acertar o en interceptar objetos (Watson y Kimura, 1991). En ambas tareas a parte del movimiento se requiere un procesamiento espacial y en pruebas donde se requiere una manipulación de la información espacial también los hombres muestran mayores habilidades que las mujeres, incluso en edades tempranas.

En contraste, las mujeres presentan mejores habilidades que los hombres para los movimientos finos, es decir, de su musculatura distal (Kimura y Vanderwolf, 1970) y recuerdan mejor que los hombres la posición de los objetos, también se encuentra que las mujeres procesan al mismo tiempo características del objeto y su localización, mientras que los hombres lo realizan de manera separada (Kimura, 1999). Esto es congruente con los casos reportados de pacientes que sufren algún daño cerebral, se ha visto que en general los hombres tienen un funcionamiento más compartamentalizado y las mujeres una forma de procesamiento global.

V. ELECTROENCEFALOGRAFÍA CUANTITATIVA

Se han desarrollado distintas técnicas para el estudio del sistema nervioso. Una de ellas, el electroencefalograma (EEG), detecta con una alta resolución temporal, la actividad eléctrica generada por las células nerviosas.

En 1929 Hans Berger (en Gloor, 1969) publica un estudio en el que da a conocer el desarrollo del EEG. Sus primeros estudios fueron realizados en pacientes con algún defecto en el cráneo, era posible hacer el registro sin la resistencia que el hueso opone. Más tarde, por primera vez se pudo conocer la actividad eléctrica cerebral, de personas sanas, durante la ejecución de tareas cognoscitivas específicas y luego, durante el sueño, ya que el EEG es una herramienta no invasiva.

Desde sus primeros trabajos, Berger, reporta la existencia de diferentes tipos de ritmos, que nombra con las dos primeras letras del alfabeto griego: α y β .

Esta distinción de los ritmos es a partir de la inspección visual de los grafoelementos trazados sobre el papel.

Generación de la actividad EEG.

Una de las primeras teorías propuestas para la generación de la actividad EEG fue la de Adrian y Matthews (1934) quienes señalan a los potenciales de acción como los responsables de la señal capturada en la superficie cerebral, sin embargo, por lo rápido y transitorio del fenómeno, es mínima la contribución de los potenciales de acción ya que decaen enormemente con la distancia. Se sabe que la actividad EEG capturada es la suma de los cambios de potencial que se producen en las neuronas de la corteza, es decir, de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios. Así, el EEG es el resultado de la actividad sincronizada de una población neuronal (Nunez, 1995).

Por otro lado, la célula glial participa amplificando la señal registrada en la superficie (Kuffler *et al.*, 1966).

A parte de los ritmos α y β , reportados por Berger que van de 8 a 13 Hz y de 14 a 30 Hz, respectivamente, fueron caracterizados otros ritmos como el θ , de 4 a 7.5 Hz que se le dio ese nombre ya que se creía que era de origen talámico; el

ritmo δ , de 0.1 a 3.5 Hz y el ritmo γ , para designar frecuencias más rápidas de 35 Hz. Cada uno de estos ritmos debe cumplir con criterios establecidos que pueden revisarse en Niedermeyer (1993). Existen patrones en el EEG que corresponden a una frecuencia de alguno de los ritmos tradicionales, pero no cumplen con los criterios establecidos para considerarse como ritmo por lo que se ha empleado la palabra actividad para diferenciar las diversas respuestas EEG del SN.

La división por bandas fue elaborada a partir de los cambios, observados a simple vista en el patrón EEG, debidos a la reactividad fisiológica. Sin embargo, la valoración exclusivamente visual restringe la información que esta técnica aporta del estado funcional del sistema nervioso central, por lo que se han utilizado instrumentos matemáticos que permiten un análisis más fino de las señales eléctricas, dando origen al EEG cuantitativo.

Entre las medidas utilizadas para el análisis de la actividad eléctrica cerebral se encuentran las que están en el dominio de la frecuencia. Éstas se derivan del espectro de frecuencias del EEG, el cual se puede obtener transformando la señal de voltaje (μV), desplegada en el tiempo (seg), en potencia (μV^2) en función de la frecuencia (Hz). De estas medidas las más exploradas con EEG cuantitativo son la potencia absoluta y la actividad coherente, las cuales están relacionadas entre sí, como se verá a continuación.

Potencia absoluta.

Se trata de un índice de la cantidad de energía que existe en una banda de frecuencia determinada.

La exploración de la actividad eléctrica generada por las redes neuronales aporta información del funcionamiento cerebral durante diferentes procesos cognoscitivos. Así, la modulación de las diferentes oscilaciones de voltaje revela variaciones en el funcionamiento de redes de neuronas distribuidas a lo largo del cerebro.

El aumento o la disminución de potencia en una banda de frecuencia específica, indican mayor o menor actividad en dicha banda, sin embargo también puede reflejar el cambio en la sincronía de los disparos de la población neuronal

de la que se capta su señal hacia otra frecuencia (revisar en Basar y Bullock 1992).

También la pérdida de la sincronización entre la población de neuronas, puede reflejarse en una disminución de la potencia de una banda específica.

Es posible obtener la potencia ya sea por medio de métodos analógicos o digitales. La Transformada de Fourier es una fórmula matemática que descompone la señal compleja en ondas sinusoidales para obtener el valor del área bajo la curva, el cual representa la potencia de la señal.

Actividad Coherente.

Uno de los principios de la organización cortical es la integración funcional, es decir, la manera en que la información de los estímulos que llegan al organismo va a ser integrada, este proceso pudiera originarse por la capacidad de las neuronas de generar una actividad coherente entre diferentes poblaciones de neuronas.

La actividad coherente de las señales, de dos regiones cerebrales diferentes, incrementa en la medida que estas áreas estén involucradas en el procesamiento de la actividad cognoscitiva. Cuando dos regiones cerebrales están recibiendo la misma información y la están procesando de la misma manera, la actividad electroencefalográfica es muy parecida, y por el contrario, cuando dos zonas están siendo activadas de manera diferente o procesando la información de forma distinta, la actividad electroencefalográfica es diferente por lo que la actividad coherente entre ellas es baja (Ramos *et al.*, 1993; Siegel *et al.*, 1999; Singer, 1999)

La actividad coherente es un índice del grado en el que dos áreas cerebrales diferentes muestran cambios correlacionados en diferentes bandas de frecuencia (Guevara y Corsi-Cabrera, 1996).

La posibilidad que ofrece la actividad coherente de reflejar el grado de asociación funcional entre áreas cerebrales resulta de especial interés, tanto a nivel clínico como de investigación básica, sobretodo si se tiene en cuenta que tales relaciones están moduladas por conexiones anatómicas entre redes

neuronales localizadas en diferentes áreas corticales, cuya activación podría verse alterada en determinadas enfermedades cerebrales.

Dos formas de obtener la actividad coherente son: la correlación y la coherencia, consideradas como equivalentes en el sentido de que ambas evalúan el grado de similitud entre dos señales. Sin embargo, entre ellas existen ciertas diferencias, ya que se obtienen a través de cálculos matemáticos diferentes (Shaw, 1984). La coherencia es sensible a los cambios en la potencia y en la relación de fase. Así, si cambia la potencia o la fase en una de las señales, el valor de la coherencia se afecta. Otra diferencia importante es que el valor de la coherencia en una sola época siempre es uno sin tomar en cuenta la verdadera relación de fase y las diferencias en la potencia entre dos señales (Guevara y Corsi-Cabrera, 1996). Esto indica que la coherencia no ofrece información directa de la relación de fase de dos señales, sino de la estabilidad de esta relación a lo largo del tiempo. La correlación en cambio, es sensible tanto a la fase como a la polaridad, independientemente de la amplitud, ofreciendo información del acoplamiento temporal y la similitud de la forma de las ondas entre dos señales (Guevara y Corsi-Cabrera, 1996).

Con respecto a la actividad coherente es importante considerar el papel que juega la inhibición sobre la actividad oscilatoria en una población neuronal. La inhibición, generalmente se ha aceptado como la ausencia de respuesta neuronal, pero debe tomarse en cuenta que al quedar inhibida una población neuronal su modo de disparo cambia reflejándose en el acoplamiento temporal entre regiones, el cual puede aumentar o disminuir.

Actividad Delta y Theta.

Los procesos cognoscitivos han sido asociados con cambios de patrones de la actividad neuronal, los cuales, involucran la activación de distintas áreas corticales y subcorticales en diferentes combinaciones y contextos.

Debido al auge en investigaciones que utilizan la técnica de EEG, se hizo necesario definir ciertos conceptos para unificar puntos de vista. Los distintos

ritmos eléctricos descritos quedaron establecidos con ciertos criterios como: frecuencia, rango de voltaje, localización, reactividad fisiológica, etc.

El término ritmo ha sido utilizado laxamente lo que ha generado confusión en la interpretación de resultados. Si se observa que la frecuencia de disparo de un patrón corresponde a la de un ritmo específico, pero no cumple con todos los puntos del criterio, entonces se le denomina actividad en vez de ritmo. Una de las diferencias entre actividad y ritmo es que los ritmos pueden ser identificados a simple vista, en tanto que para conocer la actividad es necesario hacer un análisis cuantitativo de la señal.

El incremento de la actividad lenta se relaciona con procesos cognoscitivos.

En un estudio (Ramos *et al.*, 1993) llevado a cabo en mujeres se encuentra un aumento en las frecuencias de theta durante la realización de tres diferentes tipos de tareas: una tarea espacial, una analítica y una mixta.

Harmony *et al.* (1999), con la técnica de tomografía electromagnética, encuentran que durante el cálculo mental aritmético en comparación con una tarea control hay un aumento en frecuencias lentas (5.46 y 3.9 Hz), en la corteza prefrontal derecha y en el área temporo-parietal izquierda. Esto sugiere que están participando procesos de atención sostenida y de reconocimiento espacial, necesarios para la realización de la tarea.

También ha sido reportado un incremento en la potencia de oscilaciones lentas durante otras tareas que demandan atención sostenida a un estímulo externo (Kamajaran, *et al.*, 2004) y en tareas de memoria episódica (Klimesch, *et al.*, 1997).

En investigaciones de privación de sueño en humanos se ha visto que la potencia de theta aumenta linealmente con las horas que permanecen en vigilia, al igual que el deterioro en el desempeño, en una tarea de atención sostenida. (Corsi-Cabrera *et al.*, 1996).

Se ha visto una disminución de la potencia de actividad theta en mujeres que se encuentran en la fase lútea del ciclo menstrual (Solis-Ortiz *et al.*, 1994), dicha fase, está dominada por la producción de progesterona del cuerpo lúteo.

Datos experimentales sugieren que una respuesta de alerta o preparación, está relacionada a oscilaciones theta durante la exploración, búsqueda y conducta motora en el caso de ratas (Basar *et al.*, 1999).

Se ha considerado que la actividad theta en roedores refleja un incremento de activación hipocámpica (Robinson, 1980), este incremento de actividad ocurre durante la reacción a estímulos novedosos (Myhrer y Groot, 1988), en situaciones en que el organismo se activa como en la conducta sexual y de miedo (Sainsbury y Montoya, 1984) y en ratas expuestas a estrés psicológico inducido por condicionamiento a esperar un choque eléctrico (Iwata y Mikuni, 1980).

La actividad theta ha sido extensamente relacionada con procesos de memoria. En múltiples investigaciones con animales se ha confirmado esta relación. Por ejemplo, en ratas se ha visto que la potenciación a largo plazo depende en algunos casos, de la fase de la actividad theta, con un aumento en la plasticidad sináptica en el pico máximo de la actividad theta (Pavrides *et al.*, 1988). El disparo de las “células de lugar” del hipocampo de ratas en libre movimiento se correlaciona con un progreso sistemático de la fase de la actividad theta (O’Keefe y Recce, 1993).

En humanos se ha visto presencia de actividad theta correlacionada a los periodos de retención en tareas de memoria de trabajo (Stam *et al.*, 2002) y episódica (Klimesch, *et al.*, 1997). Los registros intracraneales en pacientes epilépticos revelan un aumento de actividad theta únicamente durante la retención de las palabras que posteriormente son recordadas (Sederberg *et al.*, 2004).

Actividad Alfa.

La investigación de la actividad alfa ha estado dominada por el concepto de atención. Berger encuentra que el alfa decae en amplitud o se bloquea, cuando los sujetos incrementan la atención a estímulos externos o a actividades mentales internas como por ejemplo, el cálculo mental.

Tradicionalmente quedó asumido que la actividad neuronal sincrónica que genera el ritmo alfa está asociada a áreas corticales que no están procesando

información. Esa es una explicación congruente del por qué el ritmo desaparece al abrir los ojos, cuando entra toda la información visual para ser procesada.

Sin embargo, cuando el sueño se está instaurando, es decir, cuando se está en la transición entre el sueño y la vigilia, el ritmo alfa desaparece.

Shaw (2003) en su libro hace una revisión de la interpretación y hallazgos de la actividad alfa. Propone reconsiderar la interpretación de la actividad alfa ya que existe evidencia experimental en la que hay un incremento de la atención y no se observa ningún cambio en la actividad alfa o incluso se encuentra aumentada. Señala que hay estudios que muestran que la actividad alfa no es un fenómeno unitario, que la reactividad de alfa depende del desempeño de los sujetos y de su estado afectivo.

En distintos estudios (Klimesch, 1999) se ha observado que las actividades alfa y theta responden de manera opuesta. Se ha encontrado que ante un incremento en la demanda de atención, la actividad theta se sincroniza, por lo tanto su potencia aumenta y las oscilaciones de alfa se desincronizan reflejando una disminución en su potencia.

Klimesch (1999) muestra que la variabilidad entre sujetos, en la transición de la sincronización de theta y la desincronización de alfa, se correlaciona con el pico de frecuencias de alfa. Esto es importante porque muchas veces la sincronización de theta se enmascara con la desincronización de alfa, particularmente en el rango de la transición de frecuencia.

La actividad alfa se ha considerado como un indicador de la velocidad del procesamiento de información durante la ejecución de tareas cognitivas (Klimesch *et al.*, 1990; Klimesch, 1999).

Se ha reportado que la actividad alfa lenta es modulada en función de las demandas de atención (Klimesch *et al.*, 1997) y la actividad rápida de alfa se ha encontrado que participa en los procesos de memoria semántica (Klimesch *et al.*, 1994). Esto indica que existen "subbandas" dentro de una misma banda. A través del análisis de componentes principales también se ha encontrado una agrupación de las frecuencias en bandas diferentes a las tradicionalmente propuestas (Corsi-Cabrera *et al.*, 2000)

Se ha sugerido que las frecuencias de alfa actúan como filtro temporal para la transferencia de información de estructuras subcorticales que proyectan a la corteza cerebral (Coenen, 1998).

Actividad Beta.

La actividad rápida de bajo voltaje, característica del ritmo beta, se manifiesta cuando se estimula la formación reticular ascendente (Moruzzi y Magoun, 1949), causando un estado de activación conductual.

Desde los primeros registros electroencefalográficos realizados en humanos, Berger observó una predominancia de ondas pequeñas de alta frecuencia (ritmo beta) cuando se está realizando trabajo intelectual, sobre todo, cuando es necesario un alto nivel de atención (Berger, 1929, en: Gloor, 1969).

La relación entre la actividad beta y alfa también es estrecha. A veces se ha interpretado que la atenuación de alfa es sustituido por la actividad beta ya que se observa una actividad rápida de bajo voltaje, pero existe evidencia de que la actividad beta está presente aún cuando el EEG este dominado por alfa.

Pfurtscheller y Klimesch (1992) reportan que la desincronización de beta está acompañada por la desincronización de alfa y la sincronización de beta por la sincronización de alfa.

Ramos *et al.* (1993) reportan un aumento de beta durante la ejecución de tareas que requieren un procesamiento analítico y espacial.

Dimorfismo sexual en el EEG.

Como ya vimos, existen notables diferencias neuroanatómicas y funcionales entre hombres y mujeres y la actividad eléctrica no es la excepción.

Una serie de investigaciones realizadas en este sentido, aporta información de la diferencia por género de los patrones eléctricos cerebrales.

Se ha encontrado que las mujeres presentan mayor potencia EEG que los hombres, tanto durante el reposo, como durante la ejecución de tareas (Flor-Henry *et al.*, 1987) y durante el sueño (Dijk *et al.*, 1989).

También se han reportado diferencias en la proporción de las bandas de frecuencia. Tanto en reposo como en la ejecución de tareas, la proporción de actividad alfa es mayor en mujeres y la de beta en los hombres, esto sugiere que las mujeres tienen menor activación que los hombres, ya que el aumento de alfa y la disminución de beta ha sido considerado un indicador de la disminución en el nivel de activación cerebral (Corsi-Cabrera *et al.*, 1993).

El grado de especialización hemisférica es diferente entre hombres y mujeres. En los hombres se observa mayor activación del hemisferio implicado en la solución de una tarea específica, mientras que en la mujer, la activación es bilateral (ver Corsi-Cabrera, 1994).

Así mismo, la correlación interhemisférica (entre áreas homólogas de los hemisferios cerebrales) es mayor en mujeres que en hombres, en el EEG en reposo. Durante la ejecución de razonamiento verbal y razonamiento abstracto se observó que en las mujeres hay una correlación positiva entre el desempeño y la actividad coherente entre sus hemisferios, mientras que en los hombres ocurrió lo contrario. Esto indica que a las mujeres se les facilita el procesamiento de información cuando presentan una alta correlación interhemisférica en tanto que los hombres ejecutan mejor cuando la semejanza de sus hemisferios cerebrales es menor (Corsi-Cabrera *et al.*, 1989^a).

Los hombres muestran mayor activación del hemisferio izquierdo durante la realización de una tarea lógico-analítica y del hemisferio derecho en una tarea espacial (Gutiérrez y Corsi-Cabrera, 1988), mientras que en las mujeres no se encuentran diferencias hemisféricas en ninguna tarea (Ramos *et al.*, 1993). Esto coincide con el tipo de estrategias que emplean hombres y mujeres en el procesamiento de la información. Las mujeres tienden a utilizar estrategias globales para prácticamente todo tipo de tareas, mientras que los hombres utilizan estrategias analíticas tanto para tareas lógico-analíticas como espaciales. Se ha encontrado que la correlación intrahemisférica (semejanza en la actividad de dos zonas del mismo hemisferio) es mayor en hombres que en mujeres, lo cual sugiere que los hombres tienen una menor especialización de las funciones de cada hemisferio.

EEG y Farmacología.

La farmacología estudia las acciones de las drogas y sus efectos en los organismos vivos. Específicamente la psicofarmacología ha estudiado cómo las drogas modifican la función del sistema nervioso central y el comportamiento.

Una de las metas en farmacología es el desarrollo de sustancias químicas que actúen en el sistema nervioso y modifiquen el comportamiento que resultó comprometido luego de algún daño, enfermedad o exposición a un ambiente estresante.

Existe también un interés por encontrar los substratos neuronales del comportamiento a partir de la utilización de fármacos que modifican el funcionamiento normal sistema nervioso.

Berger en 1931 (en Gloor, 1969), investigó el efecto en la actividad alfa con la administración de cocaína. Más tarde se utilizan las técnicas cuantitativas del análisis del EEG para obtener información más detallada del cambio del patrón eléctrico cerebral ante la administración de alguna droga.

Los cambios en el EEG, observados con la administración de distintas drogas, pueden ser usados como modelos para investigar los mecanismos de acción de las drogas empleadas, y también, como es en el presente trabajo, para obtener información de los mecanismos electrofisiológicos que el SNC despliega cuando se ha administrado un fármaco del cual se conoce su mecanismo de acción.

Algunas veces las drogas tienen un efecto específico en la morfología del EEG o en la inducción de ondas lentas.

Con los anestésicos no se ha podido llegar a una explicación concluyente por su variedad de las acciones farmacológicas que producen. Con algunos anestésicos se observa una lentificación en el EEG aunada a una depresión en el comportamiento, sin embargo, otros anestésicos, a pesar de que producen cambios en la conducta muestran activación o incluso patrones EEG epileptiformes (Wauquier, 1993).

En un estudio con pacientes alcohólicos (Kamajaran *et al.*, 2004) encuentran que tienen un mecanismo inhibitorio disminuido reflejado en las

oscilaciones cerebrales. Encontraron una reducción en la potencia de delta (1.5-3 Hz) y theta (3.5-7 Hz) en comparación con los sujetos control. Esta disminución fue más prominente en regiones frontales.

El patrón EEG reportado, con la administración de drogas ansiolíticas, como benzodiacepinas, es una disminución en la banda de alfa (Schallek y Johnson, 1976); un aumento en la banda de beta (Yamadera *et al.*, 1993; Kinoshita *et al.*, 1994; Romano-Torres *et al.*, 2002) y un decremento de actividad theta sólo en mujeres (Romano-Torres *et al.*, 2002) consistente con datos reportados en ratas hembras (Ugalde *et al.*, 1998).

El estudio de la actividad coherente con benzodiacepinas es muy escaso. Romano-Torres *et al.* (2002) muestran un aumento de correlación EEG de delta y theta entre regiones frontales y un decremento de theta entre regiones parieto-occipitales y de alfa entre regiones fronto-centrales del hemisferio derecho adicionalmente a un incremento de beta en la correlación interhemisférica en hombres y mujeres. También reportan diferencias sexuales en la actividad coherente. Resultado más afectada la correlación interhemisférica en hombres que en mujeres.

Fingelkurts *et al.* (2004) registrando simultáneamente EEG y magnetoencefalografía (MEG), no encuentran que aumente la potencia de las frecuencias rápidas con la administración de lorazepam, el cual es una BZD. Llevan a cabo un análisis espectral con bandas más estrechas que las convencionales, y reportan mayor número de segmentos con una gran mezcla de actividad de subpoblaciones neuronales que tienen su propio modo de disparo, actividad que han llamado polirítmica. Esto indica que el aumento en beta que se ha encontrado en otras investigaciones podría ser el resultado de promediar los segmentos EEG con gran actividad polirítmica.

3. OBJETIVOS, DEFINICIÓN DE VARIABLES E HIPÓTESIS.

Planteamiento de Objetivos.

1) Evaluar el efecto del diazepam en hombres y mujeres sobre el desempeño de una tarea de atención visual sostenida.

2) Analizar las diferencias en la actividad EEG de hombres y mujeres debidas a la administración de diazepam (5 mg) durante la ejecución de una tarea de discriminación visual que requiere atención sostenida.

Variables dependientes.

Potencia absoluta: es un índice de la cantidad de energía que existe en una banda de frecuencia determinada.

Correlación interhemisférica: evalúa la relación lineal de dos señales eléctricas del cerebro entre regiones homólogas de los dos hemisferios.

Correlación intrahemisférica: a diferencia de la anterior, evalúa la relación lineal de dos señales eléctricas del mismo hemisferio cerebral.

Tiempo de reacción: es el tiempo que el sujeto tarda en emitir la respuesta a partir de la presentación del estímulo prueba.

Variables independientes.

Placebo: sustancia que no produce ningún efecto farmacológico.

Diazepam: droga de uso clínico de tipo benzodiazepina utilizada para tratar diversas alteraciones del SNC.

Hipótesis.

1) Tanto en hombres como en mujeres, se esperan tiempos de reacción lentificados luego de la administración del DZ.

2) La actividad EEG diferirá entre las condiciones placebo y diazepam durante la ejecución de la tarea.

3) Las modificaciones de la actividad EEG ante la administración del diazepam serán diferentes entre hombres y mujeres.

4. MÉTODO.

Sujetos.

Participaron 16 voluntarios, 8 hombres y 8 mujeres, entre 22 y 30 años de edad, que de acuerdo a un cuestionario aplicado tenían hábitos regulares de sueño, tenían un buen estado de salud y libres del consumo de drogas que afecten al SNC. Se les aplicó la prueba de lateralidad de Annet (1967) para seleccionar a los sujetos diestros. Las mujeres que participaron informaron tener ciclos menstruales regulares.

A los sujetos se les informó las condiciones del experimento y dieron su consentimiento para asistir durante 5 hrs. Aproximadamente, en dos ocasiones diferentes, con un intervalo de 3 a 4 semanas los hombres y las mujeres se controló que en ambas sesiones cursaran por la misma etapa del ciclo menstrual. Tres días previos al experimento todos los sujetos contaron con ciclos regulares de sueño y no fue permitido el consumo de alcohol o cantidades excesivas a las habituales de cafeína o nicotina.

Administración farmacológica.

En dos sesiones diferentes los participantes recibieron una dosis oral de 5mg de diazepam o placebo, bajo supervisión médica. El estudio fue doble ciego y la administración se hizo de manera contrabalanceada.

Tarea de atención sostenida.

La tarea consiste en el despliegue de 96 estímulos visuales en el centro del monitor de una computadora. Los estímulos son cuadros blancos de 3.7 x 3.3 cm a los que les falta una de las cuatro esquinas, se presentó uno a la vez por 50 mseg. El intervalo entre estímulos es variado aleatoriamente entre 5 y 7 seg. Antes del inicio de la prueba, una de las cuatro esquinas fue seleccionada como estímulo prueba y se alternó aleatoriamente con las otras tres en una proporción

3) Las modificaciones de la actividad EEG ante la administración del diazepam serán diferentes entre hombres y mujeres.

4. MÉTODO.

Sujetos.

Participaron 16 voluntarios, 8 hombres y 8 mujeres, entre 22 y 30 años de edad, que de acuerdo a un cuestionario aplicado tenían hábitos regulares de sueño, tenían un buen estado de salud y libres del consumo de drogas que afecten al SNC. Se les aplicó la prueba de lateralidad de Annet (1967) para seleccionar a los sujetos diestros. Las mujeres que participaron informaron tener ciclos menstruales regulares.

A los sujetos se les informó las condiciones del experimento y dieron su consentimiento para asistir durante 5 hrs. Aproximadamente, en dos ocasiones diferentes, con un intervalo de 3 a 4 semanas los hombres y las mujeres se controló que en ambas sesiones cursaran por la misma etapa del ciclo menstrual. Tres días previos al experimento todos los sujetos contaron con ciclos regulares de sueño y no fue permitido el consumo de alcohol o cantidades excesivas a las habituales de caféina o nicotina.

Administración farmacológica.

En dos sesiones diferentes los participantes recibieron una dosis oral de 5mg de diazepam o placebo, bajo supervisión médica. El estudio fue doble ciego y la administración se hizo de manera contrabalanceada.

Tarea de atención sostenida.

La tarea consiste en el despliegue de 96 estímulos visuales en el centro del monitor de una computadora. Los estímulos son cuadros blancos de 3.7 x 3.3 cm a los que les falta una de las cuatro esquinas, se presentó uno a la vez por 50 mseg. El intervalo entre estímulos es variado aleatoriamente entre 5 y 7 seg. Antes del inicio de la prueba, una de las cuatro esquinas fue seleccionada como estímulo prueba y se alternó aleatoriamente con las otras tres en una proporción

de 1 a 3. A los sujetos se les pidió que presionaran la barra espaciadora de un teclado lo más rápido posible cuando el estímulo prueba apareciera en la pantalla y que no emitieran ninguna respuesta ante la presencia de los otros tres estímulos. Se midió el tiempo de reacción, los aciertos, los errores y las omisiones de las respuestas.

Dicha tarea ha sido utilizada en investigaciones previas (Corsi-Cabrera *et al.*, 1996; Lorenzo *et al.*, 1995).

Registro electroencefalográfico (EEG).

Los electrodos fueron colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958), en F₃, F₄, C₃, C₄, O₁, O₂, P₃ y P₄. Cada derivación fue referida monopolarmente al lóbulo de la oreja ipsilateral. También se colocaron electrodos para el registro de la actividad ocular (EOG).

Se utilizó un polígrafo Grass modelo 8-20E, con filtros colocados a 1 y 35Hz para la señal EEG y entre 0.1 y 15 Hz para el EOG.

Simultáneamente al registro de la actividad eléctrica cerebral, antes y 2hrs después de la administración de diazepam o placebo, la señal se capturó en una computadora PC a través de un convertidor analógico digital de 12 bits de resolución, 1seg antes y 1seg después de la aparición de cada estímulo prueba y de uno de los tres estímulos no prueba seleccionado aleatoriamente. Durante la ejecución de la tarea se registró a una frecuencia de muestreo de 1024 Hz.

Análisis del EEG.

La presente investigación, muestra los resultados EEG obtenidos 1seg antes de la aparición del estímulo prueba. La señal posterior al estímulo prueba no fue analizada ya que se encontró movimiento ocular en los 500mseg cercanos a la respuesta. Cada segmento EEG de 2seg, que corresponde a la actividad previa y posterior al estímulo prueba, fue entonces dividido en 1seg para analizar exclusivamente la actividad previa a la aparición de los estímulos prueba.

A partir de una inspección visual fueron seleccionados los segmentos de EEG libres de artefactos y se procedió al análisis de la señal de 1 a 35 Hz.

Posteriormente, a partir del programa POTENCOR (Guevara *et al.*, 2002), se empleó la Transformada Rápida de Fourier para obtener la potencia absoluta y la Correlación Producto Momento de Pearson para, las correlaciones interhemisférica e intrahemisférica. Se realizó el análisis con una resolución de 1 Hz para el intervalo de 1 a 35 Hz. Posteriormente, los valores se normalizaron convirtiendo a logaritmos la potencia absoluta y a puntajes "Z" de Fisher las correlaciones.

Análisis Estadístico.

Para la tarea, el tiempo de reacción fue analizado a partir del análisis de varianza (ANDEVA) de un factor en el que se comparó el tratamiento y las diferencias entre hombres y mujeres.

Del EEG, se analizó estadísticamente la potencia absoluta, la correlación interhemisférica y la correlación intrahemisférica, de la actividad previa a la aparición del estímulo prueba, antes (línea base o LB) y dos horas después de la administración de diazepam (DZ) o de placebo (PL) de todo el grupo.

La diferencia de los efectos del DZ fue probada Hz por Hz con un ANDEVA mixto de tres factores (sexo x tratamiento x derivaciones) tanto para la potencia absoluta como para las correlaciones inter e intrahemisférica.

Las diferencias sexuales encontradas a partir del análisis previo, fueron corroboradas Hz por Hz con un ANDEVA por separado, uno para hombres y otro para mujeres, en el que los factores fueron: tratamiento x antes-después del tratamiento x derivaciones.

En todos los casos en los que los ANDEVAs mostraron interacciones significativas entre factores, se aplicó la prueba de comparaciones múltiples post-hoc de Tukey para establecer las diferencias significativas entre niveles.

5. RESULTADOS.

Tarea de atención sostenida.

Los errores cometidos, omisiones o falsos positivos, fueron mínimos. No se presentaron diferencias significativas.

Análisis de resultados del tiempo de reacción.

El tiempo de reacción en la tarea, bajo el efecto del diazepam (DZ) se incrementó un 12% en comparación con la línea base (LB) en todo el grupo (Fig. 1). Al analizarlos por separado en los hombres aumentó pero no significativamente, mientras que en las mujeres aumentó un 39%, en comparación con el placebo (PL) (Fig. 2).

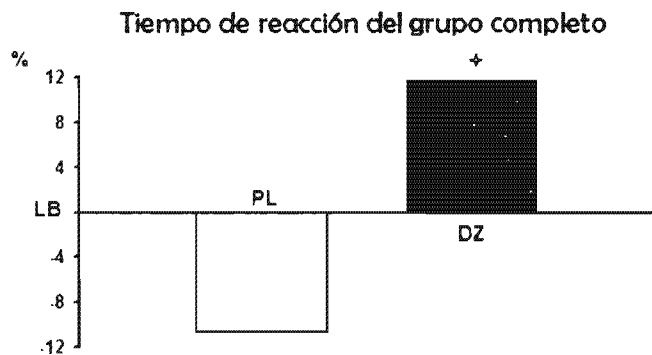


Fig. 1. Porcentaje de cambio del tiempo de reacción del grupo completo, con diazepam (DZ) y placebo (PL) en comparación con la línea base (LB) (LB = 0) ($p < 0.05$).

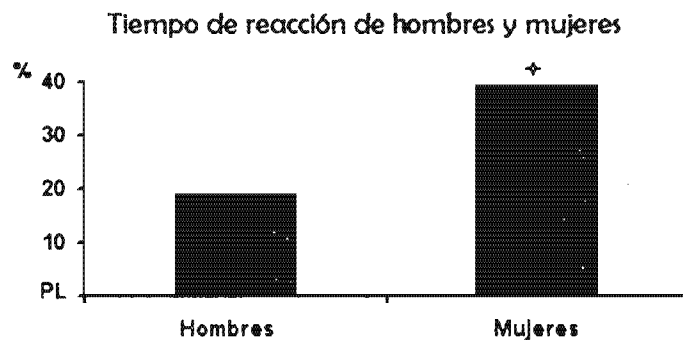


Fig. 2. Porcentaje de cambio del tiempo de reacción de hombres y mujeres, con diazepam (DZ) en comparación con placebo (PL) (PL = 0) ($+ = p < 0.05$).

Análisis de resultados de la actividad EEG del grupo completo.

Los siguientes resultados corresponden a la actividad eléctrica cerebral obtenida 1 seg antes de la presentación del estímulo prueba, luego de que habían

transcurrido dos horas de la administración ya sea de placebo (PL) o de diazepam (DZ).

Los resultados obtenidos del análisis de varianza (ANDEVA's) de tres factores; sexo (hombres – mujeres) por tratamiento (placebo – diazepam) por derivaciones, para potencia absoluta, correlación interhemisférica y correlación intrahemisférica, se muestran en las tablas 1, 2 y 3 al final de la sección de resultados.

A continuación se presentan los espectros de los resultados correspondientes a las diferencias significativas encontradas en la actividad eléctrica cerebral entre el placebo y el diazepam, en hombres y mujeres juntos.

Efecto principal PL – DZ.

Potencia Absoluta

Para el grupo completo la administración de DZ disminuyó la potencia absoluta de todo el espectro de frecuencia, comparado con PL, resultando esta diferencia significativa de 3 a 14, 18, 24, 29, 30 y de 32 a 35 Hz (Fig. 3).

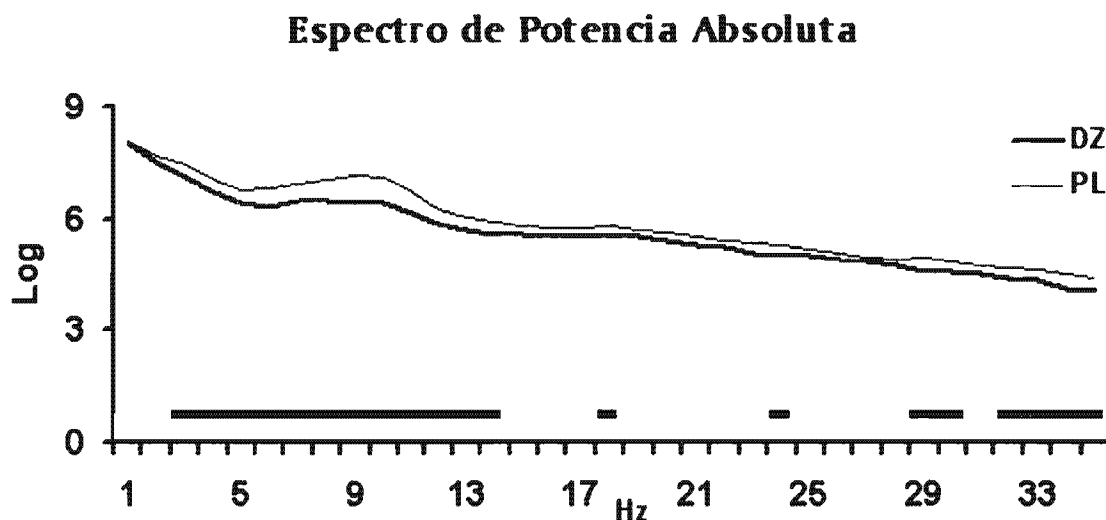


Fig. 3. Espectro de Potencia Absoluta. Muestra la actividad promedio, transformada a logaritmo (Log), de todos los sujetos, con placebo (PL) y diazepam (DZ). Las líneas negras, abajo del espectro, indican las diferencias significativas, $p < 0.05$.

Actividad coherente

La correlación entre hemisferios es menor con DZ que con PL en 10 y 35 Hz mientras que en 17, 19 y de 20 a 27 Hz la relación se invierte, es decir, hay más correlación interhemisférica con DZ que con PL (Fig. 4).

Correlación Interhemisférica

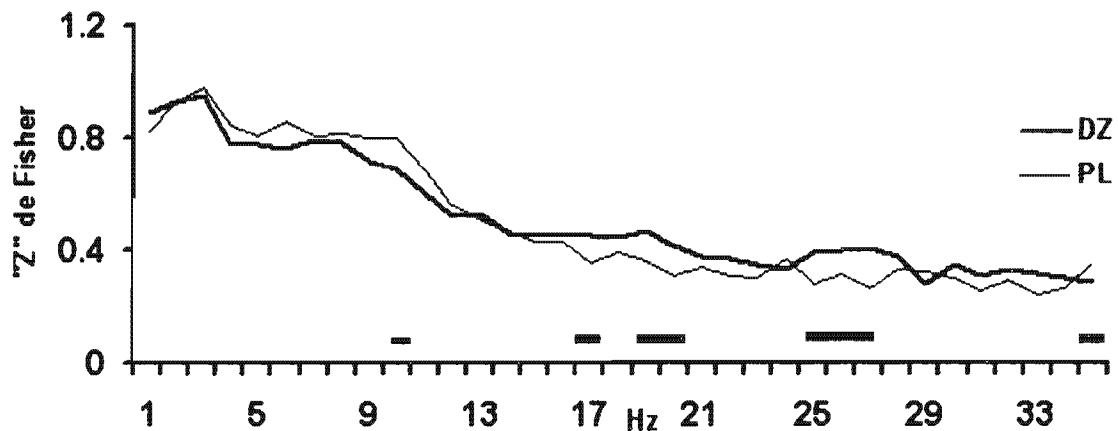


Fig. 4. Espectro de Correlación Interhemisférica. Muestra la actividad coherente promedio, transformada a "Z" de Fisher, del grupo completo, con placebo (PL) y diazepam (DZ). Las líneas negras, abajo del espectro, indican las diferencias significativas, $p < 0.05$.

La correlación del hemisferio izquierdo es menor con DZ que con PL en 14, 15, 18, 24, 25, 28, 29 y 31 Hz y mayor en 13 Hz (Fig. 5).

La correlación del hemisferio derecho es menor con DZ que con PL en 12, 14, 16, 18, 23, 24, 26 a 32, 34 y 35 Hz (Fig. 5).

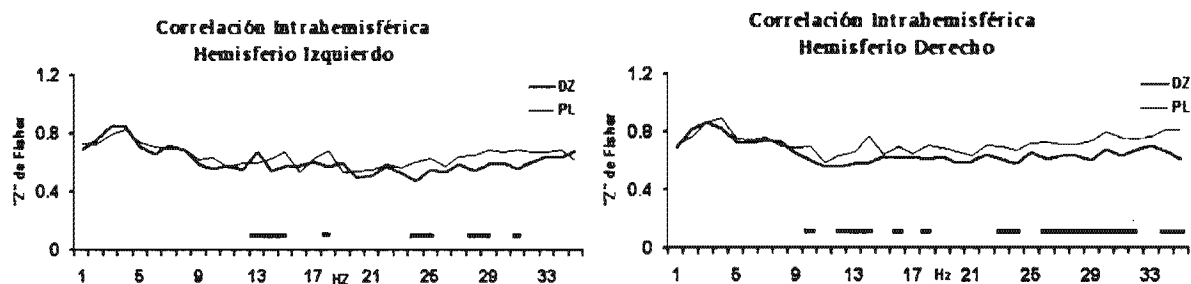


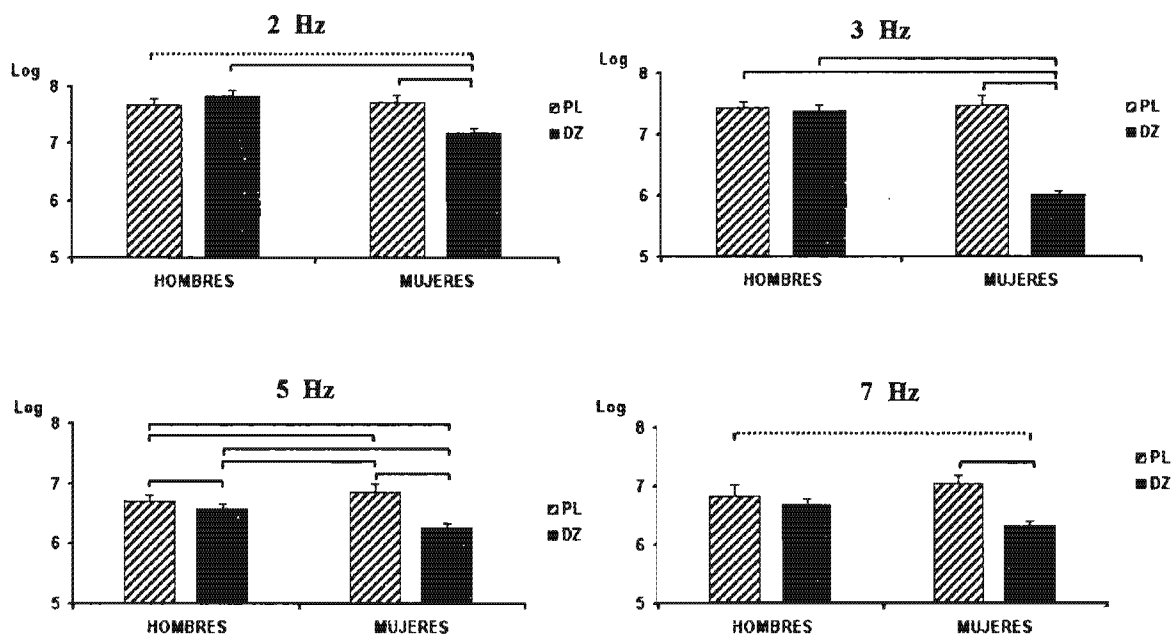
Fig. 5. Espectros de Correlación Intrahemisférica de los hemisferios por separado. Muestra la actividad coherente promedio, transformada a "Z" de Fisher, de todos los sujetos, con placebo (PL) y diazepam (DZ). Las líneas negras, abajo del espectro, indican las diferencias significativas, $p < 0.05$.

Interacción de sexo por tratamiento.

Las interacciones entre el tratamiento y sexo, nos arroja información sobre las diferencias reflejadas entre hombres y mujeres.

Potencia Absoluta.

El decremento de la potencia absoluta observado, tomando como un solo grupo a hombres y mujeres, está dado por el cambio en la actividad eléctrica sobre todo de mujeres, ya que presentan disminución de la potencia absoluta con DZ en 2, 3, 5, 7, 8 y 9 Hz, mientras que los hombres sólo en 5 Hz presentan la disminución aunada a un aumento de la potencia absoluta en 2 Hz (Fig. 6).



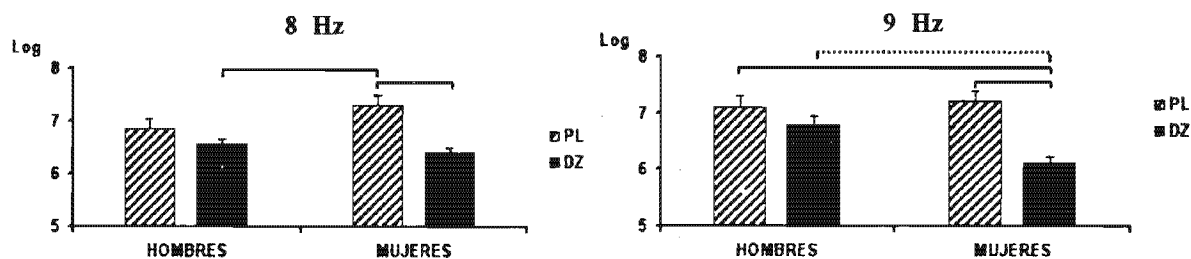


Fig. 6. Media y error estándar de la Potencia Absoluta transformada a logaritmos de hombres y mujeres con placebo (PL) y diazepam (DZ). Líneas continuas = $p < 0.01$, líneas punteadas = $p < 0.05$.

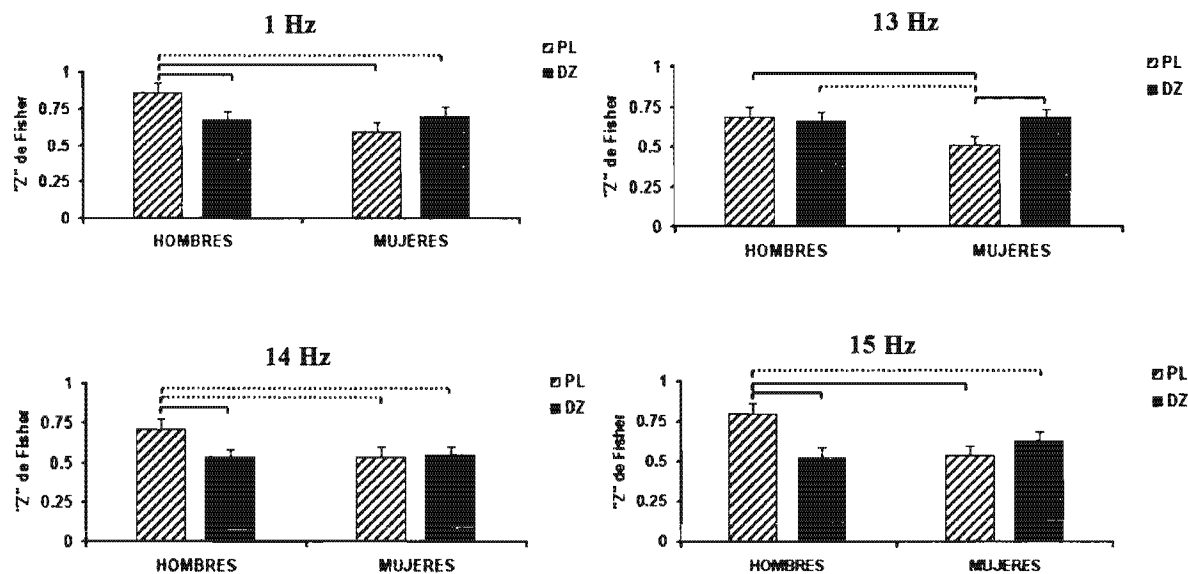
Actividad Coherente.

Correlación Interhemisférica.

Solamente en 4 Hz se presenta interacción entre sexo y fármaco en la correlación interhemisférica, cuando se hizo la prueba de Tukey esta interacción no resultó significativa.

Correlación Intrahemisférica. Hemisferio Izquierdo.

Los hombres presentan una disminución de la actividad coherente del hemisferio izquierdo con DZ en comparación con PL, en 1, 14, 15, 20, 23, 28, 29 y 31 Hz, mientras que las mujeres presentan en 13 Hz un incremento de la correlación en este mismo hemisferio (Fig. 7).



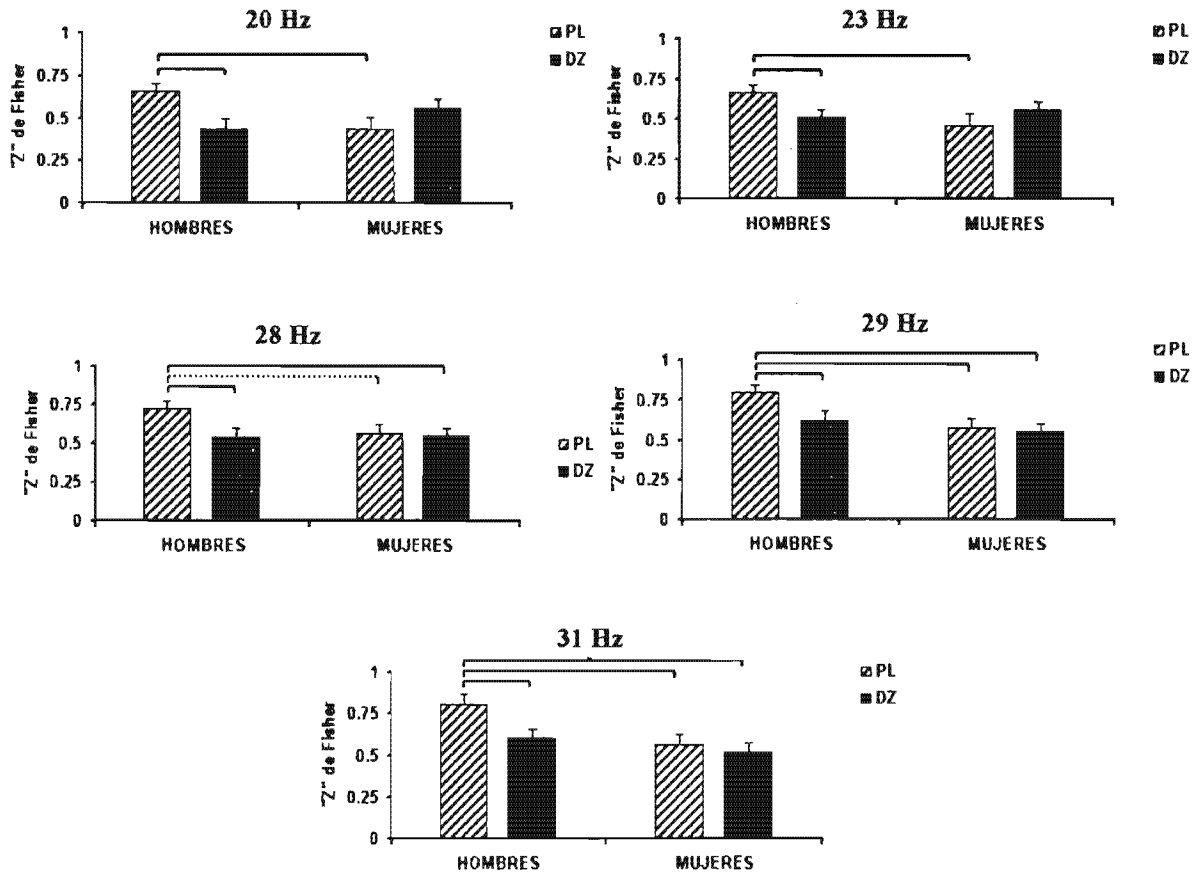
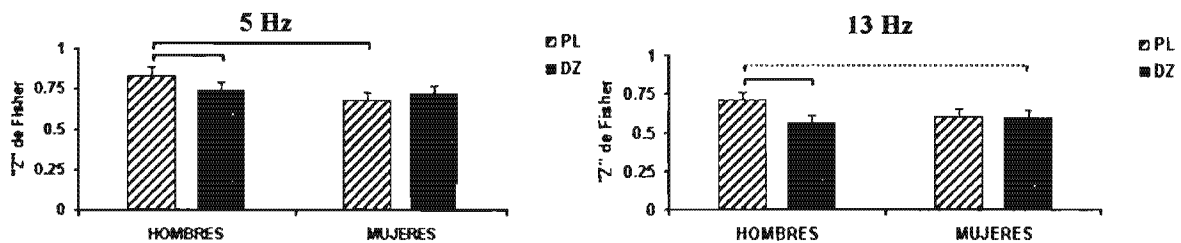


Fig. 7. Media y error estándar de la Correlación Intrahemisférica (Hemisferio izquierdo) transformada a "Z" de Fisher de hombres y mujeres con placebo (PL) y diazepam (DZ). Líneas continuas = $p < 0.01$, líneas punteadas = $p < 0.05$.

Hemisferio Derecho.

En el hemisferio derecho hay menos diferencias entre el DZ y el PL. Ante el DZ los hombres presentan un decremento en la actividad coherente en 5, 13, 17 y 21 Hz y las mujeres en 35 Hz (Fig. 8).



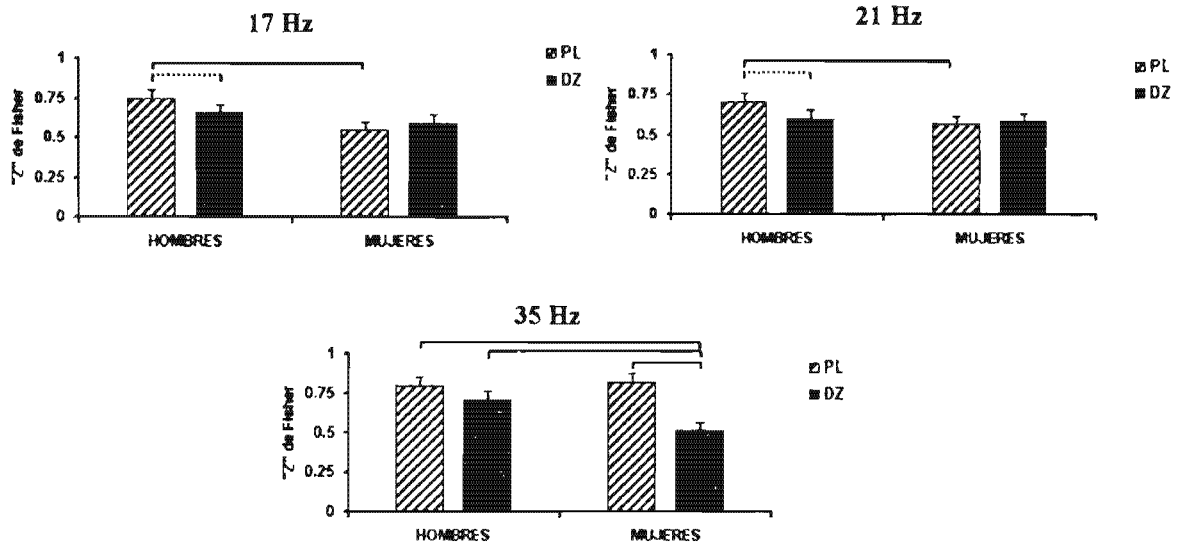


Fig. 8. Media y error estándar de la Correlación Intrahemisférica (Hemisferio derecho) transformada a "Z" de Fisher de hombres y mujeres con placebo (PL) y diazepam (DZ). Líneas continuas = $p < 0.01$, líneas punteadas = $p < 0.05$.

Análisis de los resultados de hombres y mujeres por separado.

Para corroborar las diferencias encontradas entre hombres y mujeres, la actividad electroencefalográfica fue analizada por separado tomando en cuenta los registros previos a la administración del tratamiento y 2 horas después.

Potencia Absoluta.

Los resultados obtenidos del análisis de varianza (ANDEVAs) de tres factores; línea base vs. Administración (antes – después del tratamiento) por tratamiento (placebo – diazepam) por derivaciones, para potencia absoluta, correlación inter e intrahemisférica se muestran, al final de la sección de resultados, en las tablas 4, 5 y 6 para el grupo de hombres y de mujeres.

A continuación se muestran únicamente las diferencias que fueron corroboradas en los análisis por separado con ANDEVAs para cada grupo (hombres y mujeres).

En el caso de la potencia absoluta las mujeres presentan una disminución con DZ en 2, 3, 5, 7, 8 y 9 Hz, mientras que los hombres presentan una disminución en 7 Hz (Fig. 9).

POTENCIA ABSOLUTA

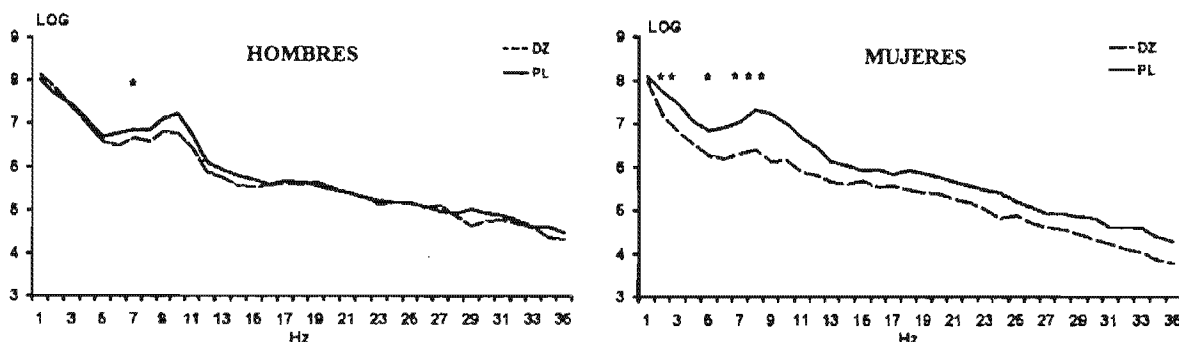


Fig. 9. Espectros de Potencia Absoluta. Muestran la actividad promedio, transformada a logaritmos (Log), de hombres y mujeres por separado, con placebo (PL) y diazepam (DZ). Los asteriscos, indican las diferencias significativas, $p < 0.05$.

Únicamente se muestra la actividad coherente del hemisferio izquierdo por haber sido más sensible al DZ que el hemisferio derecho.

Con DZ, los hombres presentan una disminución de la correlación intrahemisférica izquierda en 12, 14, 15 y 29 Hz y las mujeres presentan un incremento en 13 Hz (Fig. 10).

CORRELACIÓN INTRAHEMISFÉRICA

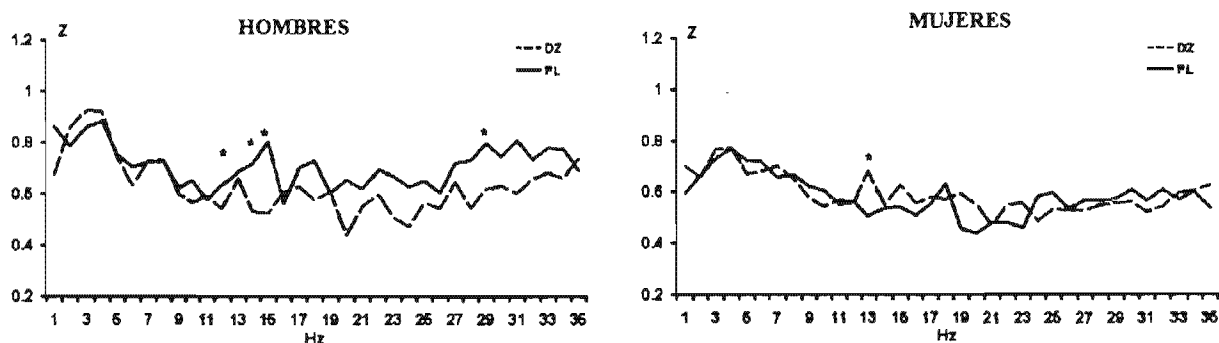


Fig. 10. Espectros de Correlación Intrahemisférica. Muestran la actividad coherente promedio, transformada a "Z" de Fisher (Z), de hombres y mujeres por separado, con placebo (PL) y diazepam (DZ). Los asteriscos, indican las diferencias significativas, $p < 0.05$.

Interacción de tratamiento por derivaciones.

Las interacciones de tratamiento con derivaciones sólo resultaron significativas en el grupo de mujeres. La correlación intrahemisférica derecha es menor en las derivaciones parieto-occipitales con DZ en comparación con el placebo (PL) en 13, 28 y 34 Hz, mientras que es mayor con DZ que con PL en las regiones centro-parietal en 7 y 15 Hz y fronto-parietal en 5 Hz (Ver Fig. 11).

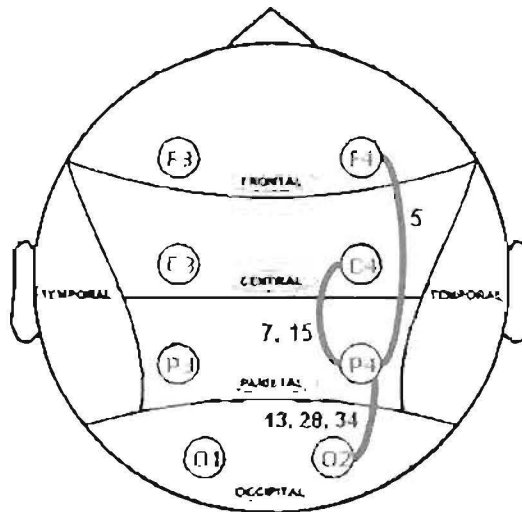


Fig. 11. Esquema que muestra la colocación de los electrodos de acuerdo al Sistema Internacional 10-20. Las líneas azules indican las regiones en las que la correlación aumentó y la línea roja donde disminuyó. Este efecto sólo se observó en el grupo de mujeres con DZ.

Tablas de ANDEVA's.

Únicamente se mostrará la probabilidad de los Hz que resultaron ser significativos tras el análisis de varianza. En las tablas del grupo completo (Tablas 1, 2 y 3) se muestran tanto los efectos principales como las interacciones. Las tablas de los análisis por separado de hombres y mujeres (Tablas 4, 5 y 6) muestran sólo los resultados de las interacciones.

Tablas del grupo completo.

Tabla 1. Valores de probabilidad para la **potencia absoluta** obtenidos con los ANDEVA's: Factor A: Sexo (Hombres-Mujeres), Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3, C4, F3, F4, O1, O2, P3, P4). GL=Grados de Libertad.

GL	1	1	7	1	7	7	7
HZ	A	B	C	AxB	AxC	BxC	AxBxC
2	.009	—	—	.003	—	—	—
3	.03	.004	—	.01	—	—	—
4	—	.008	—	—	—	—	—
5	—	.002	—	.03	—	—	—
6	—	.0001	—	—	—	—	—
7	—	.002	—	.04	—	—	—
8	—	.0004	—	.04	—	—	—
9	—	.0002	—	.01	—	—	—
10	.01	.0008	—	—	—	—	—
11	—	.0003	.0009	—	—	—	—
12	—	.001	.02	—	—	—	—
13	—	.01	—	—	—	—	—
14	—	.007	—	—	—	—	—
18	—	.04	—	—	—	—	—
19	—	—	—	.05	—	—	—
24	—	.05	—	—	—	—	—
29	—	.005	—	—	—	—	—
30	—	.01	—	—	—	—	—
31	.009	—	—	—	—	—	—
32	.01	.05	—	—	—	—	—
33	—	.05	—	—	—	—	—
34	.02	.01	—	—	—	—	—
35	.03	.03	—	—	—	—	—

Tabla 2. Valores de probabilidad para la correlación interhemisférica obtenidos con los ANDEVA's: Factor A: Sexo (Hombres-Mujeres), Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3 C4, F3 F4, O1 O2, P3 P4).

GL	1	1	3	1	3	3	3
HZ	A	B	C	AxB	AxC	BxC	AxBxC
1	.0009	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	.04	—	—	—
8	.005	—	—	—	—	—	—
10	—	—	.04	—	—	—	—
11	.006	—	.0004	—	—	—	—
12	.02	—	.007	—	—	—	—
14	—	—	.05	—	—	—	—
15	.003	—	—	—	—	—	—
16	—	—	.05	—	—	—	—
17	—	.02	.01	—	—	—	—
18	—	—	.01	—	—	—	—
19	—	.01	.001	—	—	—	—
20	—	.02	.002	—	—	—	—
21	—	—	.001	—	—	—	—
22	.05	—	.00001	—	—	—	—
23	.02	—	.0005	—	—	—	—
24	—	—	.00001	—	—	—	—
25	—	.004	.00001	—	—	—	—
26	—	.05	.00006	—	—	—	—
27	—	.003	.00003	—	—	—	—
28	—	—	.00002	—	—	—	—
29	—	—	.00001	—	—	—	—
30	—	—	.00001	—	—	—	—
31	—	—	.00003	—	—	—	—
32	—	—	.00001	—	—	—	—
33	—	—	.0003	—	—	—	—
34	—	—	.00003	—	—	—	—
35	.01	.09	.00002	—	—	—	—

Tabla 3. Valores de probabilidad para la correlación intrahemisférica (hemisferio izquierdo) obtenidos con los ANDEVA's: Factor A: Sexo (Hombres-Mujeres), Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3 F3, C3 O1, C3 P3, F3 O1, F3 P3, O1 P3).

GL	1	1	5	1	5	5	5
HZ	A	B	C	AxB	AxC	BxC	AxBxC
1	.003	---	.00001	.0008	---	---	---
2	.0009	---	.00001	---	---	---	---
3	.0003	---	.00001	---	---	---	---
4	.03	---	.00001	---	---	---	---
5	---	---	.00001	---	---	---	---
6	---	---	.00001	---	---	---	---
7	---	---	.00001	---	---	---	---
8	---	---	.00001	---	---	---	---
9	---	---	.00001	---	---	---	---
10	---	---	.00001	---	---	---	---
11	---	---	.00001	---	---	---	---
12	---	---	.00001	---	---	---	---
13	.03	.05	.00001	.01	---	---	---
14	.05	.03	.00001	.02	---	---	---
15	.04	.01	.00001	.00009	---	---	---
16	---	---	.00001	---	---	---	---
17	.005	---	.00001	---	---	---	---
18	---	.01	.00001	---	---	---	---
19	.04	---	.00001	---	---	---	---
20	---	---	.00001	.0001	---	---	---
21	.003	---	.00001	---	---	---	---
22	.001	---	.00001	.03	---	---	---
23	.03	---	.00001	.001	---	---	---
24	---	.001	.00001	---	---	---	---
25	---	.04	.00001	---	---	---	---
26	---	---	.00001	---	---	---	---
27	.001	---	.00001	---	---	---	---
28	.03	.007	.00001	.02	---	---	---
29	.0006	.01	.00001	.04	---	---	---
30	.02	---	.00001	---	---	---	---
31	.0003	.002	.00001	.04	---	---	---
32	.002	---	.00001	---	---	---	---
33	.001	---	.00001	---	---	---	---
34	.004	---	.00001	---	---	---	---
35	.003	---	.00001	---	---	---	---

Tablas de hombres y mujeres por separado.

Tabla 4. Valores de probabilidad para la **potencia absoluta** obtenidos con los ANDEVAs: Factor A: Pre-Post fármaco, Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3, C4, F3, F4, O1, O2, P3, P4).

GL	HOMBRES				MUJERES			
	1	7	7	7	1	7	7	7
HZ	AxB	AxC	BxC	AxBxC	AxB	AxC	BxC	AxBxC
2	—	—	—	—	.0007	—	—	—
3	—	—	—	—	.0003	—	—	—
4	.05	—	—	—	—	—	—	—
5	.04	—	—	—	.0004	—	—	—
6	—	—	—	—	.0002	—	—	—
7	.02	—	—	—	.0003	—	—	—
8	—	—	—	—	.0003	—	—	—
9	—	—	—	—	.0001	—	—	—
10	—	—	—	—	.0008	—	—	—
11	—	—	—	—	.0009	—	—	—
12	—	—	—	—	.002	—	—	—
13	—	—	—	—	.03	—	—	—
14	—	—	—	—	.02	—	—	—
17	—	—	—	—	.05	—	—	—
18	—	—	—	—	.04	—	—	—
22	—	—	—	—	.04	—	—	—
24	—	—	—	—	.03	—	—	—
27	.008	—	—	—	—	—	—	—
30	—	—	—	—	.05	—	—	—
32	—	—	—	—	.02	—	—	—

Tabla 5. Valores de probabilidad para la **correlación interhemisférica** obtenidos con los ANDEVA's: Factor A: Pre-Post fármaco, Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3 C4, F3 F4, O1 O2, P3 P4).

GL	HOMBRES				MUJERES			
	1	3	3	3	1	3	3	3
HZ	AxB	AxC	BxC	AxBxC	AxB	AxC	BxC	AxBxC
12	.03	—	—	—	—	—	—	—
21	.03	—	—	—	—	—	—	—
24	—	—	—	—	.01	—	—	—

Tabla 6. Valores de probabilidad para la **correlación intrahemisférica** (hemisferio izquierdo) obtenidos con los ANDEVA's: Factor A: Pre-Post fármaco, Factor B: Tratamiento (PL-DZ), Factor C: Derivaciones (C3 F3, C3 O1, C3 P3, F3 O1, F3 P3, O1 P3).

GL	HOMBRES				MUJERES			
	1	5	5	5	1	5	5	5
HZ	AxB	AxC	BxC	AxBxC	AxB	AxC	BxC	AxBxC
1	.0006	—	—	—	.003	—	—	—
11	—	—	—	—	.004	—	—	—
12	.004	—	—	—	—	—	—	—
13	—	—	—	—	.003	—	—	—
14	.002	—	—	—	—	—	—	—
15	.002	—	—	—	—	—	—	—
19	—	—	—	—	.02	—	—	—
22	—	—	—	—	—	—	.005	—
23	—	—	—	—	.01	—	—	—
29	.05	—	—	—	—	—	—	—

6. DISCUSIÓN.

La presente investigación fue diseñada para explorar los cambios conductuales y electroencefalográficos (EEG) que ocurren bajo la influencia del diazepam (DZ), durante la realización de una tarea que demanda atención sostenida y conocer si dichos cambios, difieren entre hombres y mujeres.

Tarea.

La dosis de DZ administrada a los participantes no impidió que desempeñaran la tarea de atención sostenida. Los errores cometidos fueron mínimos y presentaron algunas omisiones aisladas. Sin embargo, se encontró un aumento en el tiempo de reacción con DZ en comparación con el placebo (PL) y con la línea base (LB).

Si bien, se trata de una tarea sencilla, las características que reúne demandan la utilización de diversas funciones cognitivas, tales como:

Discriminación visual, los sujetos deben de diferenciar visualmente cada estímulo presentado y reconocer el indicado para la emisión de la respuesta (estímulo prueba).

Atención sostenida, los participantes deben estar pendientes todo el tiempo que dura la tarea debido a que los estímulos aparecen sin previo aviso, de manera aleatoria y con un intervalo variable entre estímulos.

Memoria de trabajo, deben mantener presentes las instrucciones que se les dieron y recordar cuál es el estímulo prueba.

Inhibición, debido a que la proporción de la presentación del estímulo prueba es de 1 a 3, es decir, hay 3 veces más estímulos a los que no deben de responder que a los que deben de responder, los sujetos deben inhibir la conducta de no emitir respuesta.

Toma de decisiones, para concretar la tarea, los sujetos deben decidir si se va a emitir o no la respuesta.

Debido a que el número de errores fue mínimo, se puede inferir que no se afectó ni la discriminación visual ni la memoria de trabajo ya que los sujetos respondieron adecuadamente en los estímulos prueba.

Investigaciones recientes han mostrado que el proceso de inhibición de la respuesta se encuentra alterado en pacientes que consumían crónicamente alcohol en comparación con sujetos control (Kamajaran *et al.*, 2004), y en sujetos sanos, bajo el efecto de las BZDs, a quienes se les pedía tomar decisiones que requerían de planeación y no de una respuesta automática (Deakin *et al.*, 2004).

En el presente estudio las omisiones presentadas fueron mínimas esto puede indicar que la dosis administrada no fue suficiente para alterar totalmente la capacidad de inhibición. Sin embargo, un incremento en el tiempo de reacción sugiere una dificultad en inhibir una respuesta, que en este caso corresponde a la de esperar la aparición del estímulo ante el cual deben de responder.

En este mismo sentido, Lorenzo *et al.* (1995) observan un incremento en los tiempos de reacción en sujetos sanos, privados de sueño por 40 horas, durante la ejecución de la misma tarea empleada para el actual estudio, mostrando una correlación positiva entre sus tiempos y las horas que pasaron en vigilia.

Estos hallazgos junto con el conocimiento de que el DZ es inductor de sueño, sugieren que una disminución en el estado de alerta interfiere con el tiempo de reacción.

Por otra parte, la ejecución de la tarea tuvo un efecto distinto entre hombres y mujeres. Una pequeña dosis de DZ fue suficiente para producir un aumento en el tiempo de reacción, siendo más acentuado el efecto en las mujeres que en los hombres.

Las diferencias observadas en la ejecución son congruentes con que el nivel de progesterona sea mayor en mujeres que en hombres (Genazzani *et al.*, 1996); que la progesterona se adosa al mismo receptor sináptico (GABA_A) al que se adosa el DZ (Majewska, 1992; Genazzani *et al.*, 1996) y que se ha encontrado que la progesterona tiene efectos en el mismo sentido que el DZ en la conducta (Majewska, 1992; Fernández-Guasti y Picazo, 1999) y en la actividad EEG (Ugalde *et al.*, 1998).

Actividad EEG.

La exploración de la actividad eléctrica generada por las poblaciones neuronales aporta información del funcionamiento cerebral durante diferentes procesos cognoscitivos.

Potencia Absoluta.

Se observó que la dosis de DZ utilizada es suficiente para modificar la actividad cerebral. Los datos aquí encontrados sobre la potencia absoluta del EEG son los siguientes:

Disminución en la potencia de frecuencias lentas, disminución en la potencia en toda la banda de alfa y disminución en la potencia en frecuencias aisladas correspondientes a la banda de beta.

Este patrón EEG difiere del encontrado, sin la influencia de fármacos en sujetos saludables, durante la ejecución de tareas. Generalmente se ha observado una actividad opuesta a la que se presentó con DZ, es decir, un aumento de la potencia tanto de las frecuencias lentas como de las rápidas.

El desempeño satisfactorio en tareas que demandan atención interna (Harmony *et al.*, 1999); memoria episódica (Klimesch *et al.*, 1997); memoria de trabajo (Stam *et al.*, 2002) y atención sostenida (Kamajaran *et al.*, 2004) va acompañado de un aumento en la actividad lenta, esto es contrario a lo que ocurrió con el DZ.

La disminución en la actividad lenta es consistente con investigaciones realizadas en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que fueron medicados con benzodiazepinas (BZDs) (Buchsbaum *et al.*, 1985), en personas sanas, con una sola dosis de BZDs en reposo (Yamadera *et al.*, 1993; Romano-Torres *et al.*, 2002) y en alcohólicos crónicos durante la ejecución de una tarea de atención (Kamajaran *et al.*, 2004).

Existe evidencia experimental indirecta basada en la administración de fármacos y la medición del EEG que apoya los resultados encontrados en este estudio.

Debido a que las BZDs, como el DZ y el alcohol son agonistas a GABA, estos datos sugieren que cuando se modifica el sistema GABAérgico ocurre un

desbalance en los mecanismos inhibidores, que en condiciones normales ayudan a enfocar la atención en diferentes tareas.

También se encontró un decremento de la actividad beta, lo cual es contrario al aumento de beta reportado en estados de alertamiento (Moruzzi y Magoun, 1949); durante la ejecución de tareas que requieren un alto nivel de atención (Berger, 1929, en: Gloor, 1969), o un procesamiento analítico o espacial (Ramos, *et al.*, 1993) y en reposo con DZ (Yamadera *et al.*, 1993; Kinoshita *et al.*, 1994; Romano-Torres *et al.*, 2002).

El decremento de actividad beta durante la ejecución de la tarea, cuando se administró DZ, puede indicar una disminución en el estado de alerta, originada por un fármaco que tiene propiedades hipnóticas.

Contribuciones previas muestran que ocurre una disminución en la banda de alfa cuando se han administrado drogas ansiolíticas, esto es, tanto con BZDs como con barbitúricos (Schallek y Johnson, 1976). Dicha disminución en la actividad alfa podría ser el reflejo de los efectos cognoscitivos adversos que produce el DZ (Linnoila *et al.*, 1990; Miller *et al.*, 1988; Gorissen *et al.*, 1998).

Mediante la inspección visual del EEG, el ritmo alfa se ha asociado a estados de relajación (Berger, 1929, en Gloor, 1969), sin embargo, a través del EEG cuantitativo se ha reportado actividad correspondiente a las frecuencias de alfa durante el procesamiento cognoscitivo (ver Shaw, 2003).

De tal manera que, la disminución de actividad alfa observada con DZ, puede indicar un cambio negativo en la forma de procesamiento de la información debido a que la presencia de actividad alfa se ha relacionado con la velocidad del procesamiento de información durante la ejecución de tareas cognoscitivas (Klimesch *et al.*, 1990; Klimesch, 1999). Se ha visto que las frecuencias lentas de alfa son moduladas en función de las demandas de atención (Klimesch *et al.*, 1997) y la actividad rápida de alfa se ha encontrado que participa en procesos de memoria (Klimesch *et al.*, 1994), aunado a esto, se ha sugerido que las frecuencias de alfa actúan como filtro temporal para la transferencia de información de estructuras subcorticales que proyectan a la corteza cerebral (Coenen, 1998), siendo esta transferencia de información necesaria, sobre todo

cuando el medio demanda actividad cognoscitiva, por lo que se espera un aumento y no una disminución de la banda de alfa durante la ejecución de tareas que exigen diversas funciones cerebrales superiores.

Actividad Coherente: *Correlación interhemisférica e intrahemisférica.*

La actividad coherente es otro aspecto que se midió en este estudio y también mostró, al igual que la potencia, un resultado contrario al que se observa cuando se llevan a cabo adecuadamente tareas cognoscitivas.

Existen pocos lugares en el SNC si no es que ninguno, en que esté localizada toda la información necesaria para llevar a cabo alguna tarea en particular. Los procesos sensorial, cognoscitivo y motor resultan de interacciones paralelas entre múltiples estructuras corticales y subcorticales. Para percibir los estímulos a nuestro alrededor y elegir una respuesta con respecto a ellos es necesario integrar esa información. La integración, en un sentido general, es el proceso responsable de juntar funcionalmente esa actividad distribuida (Gray, 1999).

Una de las propuestas del mecanismo de integración es a través de la actividad sincronizada de múltiples poblaciones neuronales (ver Singer, 1999).

En diversas investigaciones se han utilizado los análisis de coherencia o correlación para examinar los cambios electroencefalográficos durante distintas actividades cognoscitivas (Turcker *et al.*, 1985; Corsi-Cabrera *et al.*, 1988; Kilner *et al.*, 2004). De los datos experimentales se ha derivado que la actividad coherente, de dos regiones cerebrales diferentes, incrementa en la medida que estas áreas se encuentran involucradas en el procesamiento de la actividad cognoscitiva.

Un desacoplamiento temporal entre regiones corticales involucradas en una tarea se relaciona con una peor ejecución de la misma (Corsi-Cabrera *et al.*, 1997).

Correlación interhemisférica.

En el presente estudio no se encontraron cambios significativos de la actividad coherente entre hemisferios, bajo el efecto del DZ.

En un estudio previo (Romano-Torres *et al.*, 2002) en humanos, se encuentra que el DZ induce un aumento de correlación interhemisférica en la banda beta, cuando los sujetos están en reposo.

La privación de sueño refleja una disminución en la correlación interhemisférica (Corsi-Cabrera *et al.*, 1989^b; 1992) que es revertida tras una noche de recuperación (Corsi-Cabrera *et al.*, 1989^b; 1992; 1996).

La ausencia de cambios en la correlación interhemisférica indica que hay una compensación de los efectos producidos por una dosis ansiolítica de DZ, que ocurre cuando al SN se le demanda alguna actividad, es decir, durante la tarea de atención sostenida se ponen en marcha mecanismos cerebrales necesarios para la ejecución de la tarea, los cuales ayudan a revertir los efectos del DZ.

Correlación intrahemisférica.

Se encontró una disminución de la correlación intrahemisférica en ambos hemisferios con DZ, lo cual es contrario a lo que se espera con una adecuada ejecución de la tarea.

Estudios llevados a cabo en la vía visual (Eckhorn *et al.*, 1988; Gray y Singer, 1989) han aportado información relevante para la comprensión de la integración de información. Se ha propuesto un proceso de integración de las características de los estímulos que antecede a la atención y otro, en el que se requiere de atención para el reconocimiento de los estímulos y la integración sensoriomotora (Gray, 1999).

Para que dichos procesos ocurran adecuadamente debe mantenerse una sincronía, la cual, se ha visto relacionada con la actividad del sistema de GABA (Traub *et al.*, 1996; Haenschel *et al.*, 2000).

Al modificar la actividad inhibitoria, por ejemplo con DZ, se está alterando el balance entre la actividad sináptica excitadora e inhibitoria que es necesario para el aumento de coherencia (o comunicación) entre las áreas cerebrales que están involucradas en la tarea.

Diferencias sexuales.

Uno de los objetivos del presente estudio fue identificar las diferencias EEG entre hombres y mujeres.

Debido a que la progesterona ejerce su acción en el mismo receptor en que actúa el DZ y que los niveles de progesterona entre hombres y mujeres son diferentes, era de esperarse encontrar diferencias en función del sexo en el patrón cerebral.

Al analizar por separado la actividad EEG de hombres y mujeres se encontró que la disminución de la potencia de theta y alfa, fue producto sobretodo, de la actividad presentada por las mujeres y no por la actividad de los hombres.

Este decremento observado en la actividad theta exclusivamente en las mujeres es consistente con los datos previamente reportado en ratas hembras gonadectomizadas (Ugalde *et al.*, 1998) y en humanos en reposo (Romano-Torres *et al.*, 2002). Esto coincide con la existencia de diferencias sexuales anatómicas en el hipocampo (Diamond *et al.*, 1981), estructura que presenta actividad oscilatoria a ritmo theta, y es consistente con las diferencias sexuales en la vulnerabilidad de esta estructura durante el desarrollo temprano (Juraska *et al.*, 1985).

El análisis por separado de la actividad de hombres y mujeres, no corroboró el decremento de beta, sólo se observó una tendencia a disminuir, en la señal de las mujeres.

De acuerdo a lo esperado, se observaron diferencias en el acoplamiento temporal en función del sexo.

La diferencia de actividad coherente, entre hombres y mujeres, ha sido explorada en estudios previos. Los hombres presentan mayor actividad coherente intrahemisférica que las mujeres (Ramos *et al.*, 1993). Sin embargo, con el DZ y durante el desempeño de la tarea de atención se encontró una disminución global de la correlación intrahemisférica en la actividad de hombres, lo cual se relaciona con los estudios de asimetría cerebral tanto anatómica (Pujol *et al.*, 2002; Kovalev *et al.*, 2003) como funcional (Shaw *et al.*, 1977, Corsi-Cabrera *et al.*, 1988) entre hombres y mujeres. Mientras que el cambio en la correlación intrahemisférica de

las mujeres fue únicamente en el hemisferio derecho, esto es congruente con los hallazgos clínicos (Posner *et al.*, 1987; Mesulam, 1996) y de imagen (Sturm *et al.*, 1999; Iacoboni, 2000) en los que advierten que el hemisferio derecho está más involucrado que el hemisferio izquierdo en procesos de atención.

Las mujeres presentan una disminución en la correlación entre áreas parieto-occipitales (P4-O2) en frecuencias rápidas y un incremento en frecuencias lentas entre regiones fronto-parietales (F4-P4) y centro-parietales (C4-P4).

La disminución en el acoplamiento temporal entre regiones parieto-occipitales se puede entender como un efecto negativo que produce el DZ en regiones encargadas de procesar información espacial y visual, se sabe que las mujeres tienen una menor habilidad espacial que los hombres (Kimura, 1999), lo que indicaría que el DZ está afectando funciones "débiles", procesos que se llevan a cabo con dificultad.

Las áreas parietal y frontal se han vinculado con el proceso de atención (Posner *et al.*, 1987; Mesulam, 1996). El aumento del acoplamiento temporal fronto-parietal del hemisferio derecho puede ser el reflejo de un mecanismo de esfuerzo por sostener la atención en estímulos visuales que cambian en sus características espaciales.

La presente investigación presenta ciertas limitaciones que deben ser superadas con investigaciones futuras.

Se sabe que la producción cíclica de esteroides influye en desórdenes de ingesta de alimento, detección de olores, cambios en el estado de ánimo, actividad de sistemas específicos de neurotransmisión y modula la ejecución de tareas que demandan atención interna y planeación basada en la evaluación de la experiencia previa (Solis-Ortiz *et al.*, 1994). En la presente investigación se registró la actividad EEG de mujeres en diferentes fases del ciclo menstrual, los niveles hormonales desiguales pudieran atenuar las diferencias observadas entre hombres y mujeres, por lo que resulta necesario realizar investigaciones en las que se controle la fase del ciclo menstrual y así, poder conocer el grado en que distintas hormonas participan en las funciones cognoscitivas.

Hay que recordar que los resultados de esta investigación se obtuvieron después de la administración de una sola dosis de DZ y en personas que no requieren medicación de ninguna BZD. Se sabe que tras un consumo prolongado de sustancias como las BZDs, se producen cambios que modifican la comunicación entre neuronas como la generación de tolerancia, es decir, un estado en que el organismo requiere de dosis mayores para obtener el mismo efecto (Rang *et al.*, 2001) o un aumento en la sensibilidad de los mecanismos excitadores (Allison y Pratt, 2003). Estas son variables que deben explorarse ya que aportarán información relevante para entender cómo se adapta el SN y si dichos cambios influyen directamente en funciones cerebrales superiores.

Por otro lado, la dosis empleada en el presente estudio es una de las dosis más bajas, para tratar la ansiedad. Es necesario llevar a cabo estudios en los que se exploren diferentes dosis terapéuticas.

Es importante averiguar si drogas altamente utilizadas por la sociedad, en dosis terapéuticas, influyen o no en diversas tareas cognoscitivas como las que demandan una actividad adecuada de los lóbulos frontales, específicamente de tareas que se utilizan en la vida cotidiana como la atención, la planeación y la toma de decisiones. La mayor cantidad de información generada alrededor del efecto de las BZDs y diferencias sexuales se enfoca en estudiar la respuesta a estímulos ansiogénicos y la farmacocinética.

Las investigaciones que abordan el estudio del efecto de las BZDs, en tareas cognoscitivas, hacen las mediciones excluyendo a las mujeres o tomando a hombres y mujeres como un solo grupo.

En este sentido, la presente investigación aporta datos nuevos utilizando el análisis cuantitativo del EEG, el cual ha resultado ser una herramienta objetiva, con una alta resolución temporal, indispensable para medir los cambios rápidos eléctricos cerebrales, que se suscitan en tareas cognoscitivas tras la administración de un agente químico que modifique la comunicación entre las neuronas.

Resulta importante entender el funcionamiento del SN no sólo a través de alguna patología sino conocer los mecanismos bajo los cuales funciona adecuadamente y comprender la forma en que se manifiestan los cambios que son producidos por la acción de alguna intervención como es el caso de la farmacológica.

Gracias al aporte de diversas disciplinas enfocadas al estudio de un mismo fenómeno en diferentes niveles se pueden desarrollar intervenciones más eficientes, tratando de disminuir al máximo los efectos colaterales y comprender los mecanismos que subyacen a diferentes estados conductuales.

7. REFERENCIAS.

- Acquas, E., Wilson, C., Fibiger, HC. Pharmacology of sensory stimulation-evoked increases in frontal cortical acetylcholine release. *Neuroscience*. 85(1): 73-83, 1998.
- Adrian, ED. y Matthews, SHC. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes of man. *Brain*. 57: 354-385, 1934.
- Alcaraz, VM. (1996). Los procesos adaptativos al medio ambiente y el reflejo de orientación. En: Corsi-Cabrera, M. (Ed.) *Aproximaciones de las Neurociencias a la Conducta*. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Allen, J., Damasio, H., Grabowski, T., Bruss, J., Zhang, W. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage*. 18: 880-894, 2003.
- Allen, LS. y Gorski, RA. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *Journal of Comparative Neurology*. 312(1): 97-104, 1991.
- Allison, C. y Pratt, JA. Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacology and Therapeutics*. 98(2): 171-195, 2003.
- Annet, M. The binomial distribution of right mixed and left handedness. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 61: 303-321, 1967.
- Awapara, J., Januda, AJ., Fuerst, R., Seale, B. Free γ -aminobutyric acid in brain. *Journal of Biological Chemistry*. 187: 35-39, 1950.
- Baestrup, C., Nielsen, M., Olsen, CE. Urinary and brain β -carbolines-3-carboxylates as potent inhibitors of brain benzodiazepine receptors. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 77: 2288-2292, 1980.
- Basar, E. y Bullock, TH. (1992). *Induced Rhythms in the Brain*. Birkhäuser, EUA.
- Basar, E., Basar-Eroglu, C., Karakas, S., Schürmann, M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in EEG? *Neuroscience Letters*. 259: 165-168, 1999.
- Baulieu, EE. y Schumacher, M. (1996). Synthesis and functions of neurosteroids. En: Genazzani, AR., Petraglia, F., Purdy, RH. (Eds.) *The brain: Source and target for sex hormones*, The Parthenon Publishing Group, EUA.
- Baumann, SW., Baur, R., Sigel, E. Individual properties of the two functional sites in GABA_A receptors. *Journal of Neuroscience*. 23(35): 11158-11166, 2003.
- Baxter, LC., Saykin, AJ., Flashman, LA., Johnson, SC., Guerin, SJ., Babcock, DR., Wisharta, HA. Sex in semantic language processing: A functional MRI study. *Brain and Language*. 84: 264-272, 2003.
- Bear, M., Connors, B., Paradiso, M. (1998). *Neuroscience: exploring the brain*. William & Wilkins, EUA.
- Blaustein, JD. y Wade, GN. Progesterin binding by brain and pituitary cell nuclei and female rat sexual behavior. *Brain Research*. 140: 360-367, 1978.
- Brailowsky, S., (1998), *Las Sustancias de los Sueños*, Neuropsicofarmacología. Fondo de Cultura Económica, México.
- Buchsbaum, MS., Hazlett, E., Sicotte, N., Stein, M., Wu, J., Zetin, M. Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. 20: 832-842, 1985.
- Butler S. Sex differences in human cerebral function. *Progress in Brain Research*. 61: 443-55, 1984.
- Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, MT., Turner, J. Sex-related hemispheric lateralization of amygdale function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learning and Memory*. 11: 261-266, 2004.
- Canli, T., Desmond, JE., Zhao, Z., Gabrieli, J. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 99(16): 10789-

10794, 2002.

- Chao, LL. y Knight, RT. Human prefrontal lesions increase distractibility to irrelevant sensory inputs. *Neuroreport*. 6(21): 1605-1610, 1995.
- Coenen, A. Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: from cellular mechanisms to electroencephalographic patterns. *Consciousness and Cognition*. 7: 42-53, 1998.
- Cooper, J., Bloom, F., Roth, R. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, EUA.
- Corpéchet, C., Synguelakis, M., Talha, S. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Research*. 270: 119-125, 1983.
- Corsi-Cabrera, M. Diferencias sexuales en la organización funcional del cerebro: EEG. *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*. 1: 299-326, 1994.
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Guevara, MA., Arce, C., Gutiérrez, S. Gender differences in the EEG during cognitive activity. *International Journal of Neuroscience*. 72: 257-264, 1993.
- Corsi-Cabrera, M., Arce, C., Ramos, J., Lorenzo, I., Guevara, MA. Time course of reaction time and EEG while performing a vigilance task during total sleep deprivation. *Sleep*. 19: 563-569, 1996.
- Corsi-Cabrera, M., Guevara, MA., del Río-Portilla, Y., Arce, C., Villanueva-Hernández, Y. EEG bands during wakefulness, slow-wave and paradoxical sleep as a result of principal component analysis in man. *Sleep*. 6: 738-744, 2000.
- Corsi-Cabrera, M., Gutiérrez, S., Ramos, J., Arce, C. Interhemispheric correlation of EEG activity during successful and unsuccessful cognitive performance. *International Journal of Neuroscience*. 39: 253-259, 1988.
- Corsi-Cabrera, M., Herrera, P., Malvado, M. Correlation between EEG and cognitive abilities: Sex differences. *International Journal of Neuroscience*. 45: 133-141, 1989^a.
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Guevara, M., Ponce-de-León, M., Lorenzo, I. Changes in waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 15: 550-555, 1992.
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Meneses, S. Effect of normal and sleep deprivation on interhemispheric correlation during subsequent wakefulness in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 72: 305-311, 1989^b.
- Corsi-Cabrera, M., Solis-Ortiz, S., Guevara, MA., Arce, C. Stability of EEG inter- and intrahemispheric correlation in women. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 102: 248-255, 1997.
- De Lacoste-Utamsing, CD. y Holloway, RL. Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*. 216: 1431-1432, 1982.
- de Vega, M. (1984). *Introducción a la psicología cognitiva*. Alianza Editorial Mexicana, México.
- Deakin, JB., Aitken, MR., Dowson, JH., Robbins, TW., Sahakian, BJ. Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers. *Psychopharmacology*. 173: 88-97, 2004.
- del Río-Portilla, Y., Ugalde, E., Juárez, J., Roldan, A., Corsi-Cabrera, M. Sex differences in EEG in adult gonadectomized rats before and after hormonal treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 22: 627-642, 1997.
- Diamond, MC., Dowling, GA., Johnson, RE. Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Experimental Neurology*. 71: 261-268, 1981.
- Dijk, DJ., Beersma, D., Bloem, GM. Sex differences in the sleep EEG of young adults: Visual scoring and spectral analysis. *Sleep*. 12: 500-507, 1989.
- Dubb, A., Gur, R., Avants, B., Gee, J. Characterization of sexual dimorphism in the human corpus callosum. *NeuroImage*. 20: 512-519, 2003.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M., Reitboeck, HJ. Coherent oscillations: a mechanism of feature link in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biological Cybernetics*. 60(2): 121-130, 1988.

- Enz, R. y Cutting, G. GABA_C receptors ρ subunits are heterogeneously expressed in human CNS and form homo- and heterooligomers with distinct physical properties. *European Journal of Neuroscience*. 11: 41-50, 1999.
- Erlander, MG., Tillakaratne, NJK., Feldblum, S., Patel, N. Two genes encode distinct glutamate decarboxylases. *Neuron*. 7: 91-100, 1991.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., Junqué, C. La atención: una compleja función cerebral. *Revista de Neurología*. 25: 1889-1897, 1997.
- Feldman, RS., Meyer, JS., Quenzer, LF. (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates, Inc., Publishers, EUA.
- Fernández-Guasti, A. y Picazo, O. Sexual differentiation modifies the allopregnanolone anxiolytic actions in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 24: 261-267, 1999.
- Fingelkurts, Alexander, Fingelkurts, A., Kivisaari, R., Pekkonen, E., Ilmoniemi, R., Kähkönen, S. The interplay of lorazepam-induced brain oscillations: microstructural electromagnetic study. *Clinical Neurophysiology*. 115: 674-690, 2004.
- Flor-Henry, P., Koles, ZJ., Reddon, JR. (1987). Age and sex related EEG configurations in normal subjects. En: Glass A. (Ed.) *Individual Differences in Hemispheric Specialization*. Plenum Press, EUA.
- Fuxe, K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. *Acta physiologica Scandinavica*. 64: 37-85, 1975.
- Genazzani, AR., Petraglia, F., Purdy, RH. (1996). *The brain: Source and target for sex hormones*, The Parthenon Publishing Group, EUA.
- Ghoneim, MM. y Mewaldt, SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*. 72: 926-938, 1990.
- Gloor, P., (1969). *Hans Berger on the Electroencephalogram of Man*. Elsevier Publishing Company, Holanda.
- Goldman-Rakic, PS. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 11: 137-156, 1988.
- Gorissen, ME., Curran, HV., Eling, PA. Proactive interference and temporal context encoding after diazepam intake. *Psychopharmacology*. 138: 334-43, 1998.
- Gray, CM. The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron*. 24: 31-47, 1999.
- Gray, CM. y Singer, W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 86(5): 1698-1702, 1989.
- Guevara, MA., Corsi-Cabrera, M. EEG coherence or EEG correlation? *International Journal of Psychophysiology*. 23:145-153, 1996.
- Guevara, MA., Ramos, J., Hernández-González, M., Zarabozo, D., Corsi-Cabrera, M. POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 72: 241-250, 2002.
- Gur, R., Alsop, D., Glahn, D., Petty, R., Swanson, CL., Maldjian, JA., Turetsky, BI., Detre, JA., Gee, J., Gur, RE. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain and Language*. 74: 157-170, 2000.
- Gur, R., Turetsky, B.I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., Gur, RE. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *Journal of Neuroscience*. 19: 4065-4072, 1999.
- Gutiérrez, S. y Corsi-Cabrera, M. EEG activity during performance of cognitive task demanding verbal and/or spatial processing. *International Journal of Neuroscience*. 62: 149-155, 1988.
- Haefely, W. Pharmacology of benzodiazepine receptor. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 238: 294-301, 1989.
- Haefely, W., Kulcsar, A., Moler, H. Possible involvement of GABA in central actions of

- benzodiazepines. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*. 14: 131-151, 1975.
- Haenschel, C., Baldeweg, T., Croft, R., Whittington, M., Gruzelier, J. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proceedings of National Academy of Sciences*. 97: 7645-7650, 2000.
 - Hagihara, K., Hirata, S., Osada, T., Hirai, M., Kato, J. Distribution of cells containing progesterone receptor mRNA in the female rat di- and telencephalon: an in situ hybridization study. *Brain Research*. 14: 239-249, 1992.
 - Hall, GB., Witelson, SF., Szechtman, H., Nahmias, C. Sex differences in functional activation patterns revealed by increased emotion processing demands. *Neuroreport*. 15(2): 219-23, 2004.
 - Harmony, T., Fernández, T., Silva, J., Bosch, J., Valdés, P., Fernández-Bouzas, A., Galán, L., Aubert, E., Rodríguez, D. Do specific EEG frequencies indicate different processes during mental calculation? *Neuroscience Letters*. 266: 25-28, 1999.
 - Harris, RA., Mihic, SJ., Dildy-Mayfield, JE., Machu, TK. Actions of anesthetics on ligand-gated ion channels: Role of receptor subunit composition. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 9: 1454-1462, 1995.
 - Hille, B. y Catterall, WA. (1999). Electrical excitability and ion channels. En: Siegel, GJ., Agranoff, BW., Albers, RW., Fisher, SK., Uhler, MD. (Eds.) *Basic Neurochemistry*, 6a ed. Lippincott-Raven Publishers, EUA.
 - Iacoboni, M. (2000). Attention and sensorimotor integration: mapping the embodied mind. En: Toga, AW. Y Mazziota, JC. *Brain Mapping: The Systems*. Academic Press, Canadá.
 - Iwata, N. y Mikuni, N. EEG change in the conscious rat during immobility induced by psychological stress. *Psychopharmacology*. 71: 117-122, 1980.
 - Jasper, HH. The ten twenty electrode system of the International Federation. 10: 371-375, 1958.
 - Jung-Testas, I., Schumacher, M., Robel, P., Baulieu, EE. Actions of steroids hormones and growth factors on glial cells of the central and peripheral nervous system. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 48(1): 145-154, 1994.
 - Juraska, M., Fitch, M., Henderson, C., Rivers, N. Sex differences in the dendritic branching of the dentate granule cells following differential experience. *Brain Research*. 333: 73-80, 1985.
 - Kamajaran, C., Porjesz, B., Jones, K., Choi, K., Chorlian, D., Padmanabhapillai, A., Rangaswamy, M., Stimus, A., Begleiter, H. The role of brain oscillations as functional correlates of cognitive systems: a study of frontal inhibitory control in alcoholism. *International Journal of Psychophysiology*. 51: 155-180, 2004.
 - Kandel, E. y Siegelbaum, S. (2000). Transmitter Release. En: Kandel, E., Schwartz, JH., Jessell, T. (Eds.) *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, EUA.
 - Kaupmann, K., Schuler, V., Mosbacher, J., Bischoff, S., Bittiger, H., Heid, J., Froestl, W., Leonhard, S., Ptaff, T., Karschin, A., Bettler, B. Human γ -aminobutyric acid type B receptors are differentially expressed and regulate inwardly rectifying K^+ channels. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*. 95: 14991-14996, 1998.
 - Kilner, JM., Paulignan, Y., Boussaoud, D. Functional connectivity during real vs. imagined visuomotor task: an EEG study. *Neuroreport*. 22, 15(4): 637-642, 2004.
 - Kimura, D. (1999). *Sex and Cognition*. Bradford, The MIT Press. EUA.
 - Kimura, D. y Vanderwolf, CH. The relation between hand preference and the performance of individual finger movements by left and right hands. *Brain*. 93: 769-774, 1970.
 - Kinoshita, T., Michel, CM., Yagyu, T., Lehmann, D., Saito, M. Diazepam and sulpiride effects on frequency domain EEG source locations. *Neuropsychobiology*. 30: 126-31, 1994.

- Klimesch, W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*. 29: 169-195, 1999.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pachinger, Th., Ripper, B. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in upper alpha and theta band. *Neuroscience Letters*. 238: 9-12, 1997.
- Klimesch, W., Schimke, H., Ladurner, G., Pfurtscheller, G. Alpha frequency and memory performance, *Journal of Psychophysiology*. 4: 381-390, 1990.
- Klimesch, W., Schimke, H., Schwaiger, J. Episodic and semantic memory: An analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 91: 428-441, 1994.
- Koester, J. (2000). Membrane Potential. En: Kandel, E., Schwartz, JH., Jessell, T. (Eds.) *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, EUA.
- Koester, J. y Siegelbaum, SA. (2000). Propagated signaling: the action potential. En: Kandel, E., Schwartz, JH., Jessell, T. (Eds.) *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, EUA.
- Korpi, ER., Gründer G., Lüddens, H. Drug interactions at GABAA receptors. *Progress in Neurobiology*. 67: 113-159, 2002.
- Kovalev, V., Kruggel, F., von Cramon, Y. Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by MRI texture analysis. *NeuroImage*. 19: 895-905, 2003.
- Kozena, L., Frantik, E., Horvath, M. Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines. *Psychopharmacology*. 119(1): 39-45, 1995.
- Kuffler, SW., Nicholls, JG., Orkand, RK. Physiological properties of glial cells in the central nervous system of the amphibian. *Journal of Neurophysiology*. 29: 768-787, 1966.
- Linnoila, M., Stapleton, JM., Lister, R., Moss, H., Lane, E., Granger, A., Greenblatt, DJ., Eckardt, MJ. Effects of adinazolam and diazepam, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 38: 371-7, 1990.
- López-Rubalcaba, C. y Fernández-Guasti, A. (1996). *Farmacología Básica*. En: Corsi-Cabrera, M. (Ed.) *Aproximaciones de las Neurociencias a la Conducta*. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Lorenzo, I., Ramos, J., Arce, C., Guevara, MA., Corsi-Cabrera, M. Effect of total sleep deprivation on reaction time waking EEG activity in man. *Brain Research Bulletin*. 38: 149-151, 1995.
- Luders, E., Narr, KL., Thompson, PM., Rex, DE., Jancke, L., Steinmetz, H., Toga, AW. Gender differences in cortical complexity, *Nature Neuroscience*. 7(8): 799-800, 2004.
- Lukasiwicz, P. GABA_C receptors in the vertebrate retina. *Molecular Neurobiology*. 12: 181-194, 1996.
- Luria, AR. (1979). *El cerebro humano y los procesos psíquicos*. Fontanella, España.
- Macdonald, RL. y Olsen, RW. GABA_A receptor channels. *Annual Review of Neuroscience*. 17:569-602, 1994.
- MacLusky, NJ. y McEwen, BS. Progesterone receptors in rat brain: distribution and properties of cytoplasmic progesterin binding sites. *Endocrinology*. 106: 192-202, 1980.
- Majewska, MD. Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of GABA_A receptors. Mechanism of action and physiological significance. *Progress in Neurobiology*. 38: 379-395, 1992.
- Majewska, MD., Harrison, NL., Schwartz, RD., Barker, JL., Paul, SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science* 232:1004-1007, 1986.
- Mateer, CA. y Cameron, PA. (1987). Electrophysiological correlates of language stimulation mapping and evoked potential studies. In: Boller, J. y Grafman, J. (Eds.) *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Science Publisher, EUA.
- McEiroy, J., Feldman, R., Meyer, JS. A comparison between clordiazepoxide and CL 218,

- 872, a synthetic non benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors, on serotonin and catecholamine turnover in brain. *Psychopharmacology*. 88: 105-108, 1986.
- McEwen, BS. Steroid hormones are multifunctional messengers to the brain. *Trends in Neuroendocrinology and Metabolism*. 2: 62-67, 1991.
 - McGaughy, J. y Sarter, M. Behavioral vigilance in rats: task validation and effects of age, amphetamine, and benzodiazepine receptor ligands. *Psychopharmacology*. 117(3): 340-57, 1995.
 - McGlone, J. Sex differences in the cerebral organization of verbal function in patients with unilateral brain lesions. *Brain*. 100: 775-793, 1977.
 - McKernan, RM., y Whiting, PJ. Which GABA_A receptor subtypes really occur in the brain? *Trends in neurosciences*. 19: 139-143, 1996.
 - Mehta, AK. y Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Research Reviews*. 19: 139-143, 1999.
 - Mesulam, MM. (1996). Una red cortical para la atención dividida y la hemi-inatención. En: Ostrosky-Solis, F. y Ardila, A. (Eds.) *Hemisferio derecho y conducta, un enfoque neuropsicológico*. Trillas. México.
 - Mesulam, MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*. 28: 597-613, 1990.
 - Miller, TP., Taylor, JL., Tinklenberg, JR. A comparison of assessment techniques measuring the effects of methylphenidate, secobarbital, diazepam and diphenhydramine in abstinent alcoholics. *Neuropsychobiology*. 19: 90-96, 1988.
 - Millet, P., Ibañez, V., Delfoge, J., Pappata, S., Guimón, J. Wavelet analysis of dynamic PET data: application to the parametric imaging of benzodiazepine receptor concentration. *NeuroImage*. 11: 458-472, 2000.
 - Misgeld, U., Bojak, M., Jarolimek, W. A physiological role for GABA_B receptors and the effects of baclofen in mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology*. 46: 423-462, 1995.
 - Möhler, H., Fritschy, JM., Crestania, F., Hensch, T., Rudolph, U. Specific GABA_A circuits in brain development and therapy. *Biochemical Pharmacology* 68: 1685-1690, 2004.
 - Moro, MA. y Lizasoain, I. (2003). Benzodiazepinas, barbitúricos y otros hipnóticos. En: Lorenzo, P., Landero, JM., Leza, JC., Lizasoain, I. *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*. Panamericana, España.
 - Moruzzi, G. y Magoun, HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1: 455-473, 1949.
 - Myhrer, T. y Groot, D. Imobility-related hippocampal theta activity in rats during reaction to novelty. *Scandinavian Journal of Psychology*. 29: 214-222, 1988.
 - Nicholls, J., Martin, R., Wallace, B. (1992). *From Neuron to Brain*, 3a ed. Sinauer Associates, Inc., EUA.
 - Niedermeyer, E. (1993). The Normal EEG of Waking Adult. En: Niedermeyer, E. y Lopes da Silva, F. (Eds.) *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Lippicott Williams & Wilkins, EUA.
 - Nunez, PL. (1995). *Neocortical Dynamics and the Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, EUA.
 - O'Keefe, J. y Recce, ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*. 3(3): 317-330, 1993.
 - Olsen, RW y DeLorey T. (1999). GABA and Glycine. En: Siegel, GJ., Agranoff, BW., Albers, RW., Fisher, SK., Uhler, MD. (Eds.) *Basic Neurochemistry*, 6a ed. Lippincott-Raven Publishers, EUA.
 - Olsen, RW., Sapp, DW., Bureau, MH., Turner, DM., Kokka, N. Allosteric actions of central nervous system depressants including anesthetics on subtypes of the inhibitory g-

- aminobutyric acid A receptor–chloride channel complex. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 625: 145–154, 1991.
- Pavlides, C., Greenstein, YJ., Grudman, M., Winson, J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Research*. 439. 383-387, 1988.
 - Pfrieger, F., Gottman, K, Lux, H. Kinetics of GABA_B receptor-mediated inhibition of calcium currents and excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons in vivo. *Neuron*. 12: 97-107, 1994.
 - Pfurtscheller, G. y Klimesch, W. (1992). Event-related synchronization and Desynchronization of alpha and beta waves in a cognitive task. En: Basar, E. y Bullok, TH. (Eds.) *The Induced Rhythms in the Brain*. Quinn-Woodbine, EUA.
 - Polc, P., Bonetti, EP., Achaffner, R., Haefely, W., A three-state model of the benzodiazepine receptors explain the interactions between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepines tranquilizers, β -carbolines and phenobarbitone. *Archives of Pharmacology*. 321: 260-264, 1982.
 - Posner, MI. y Fan, J. (2003). Attention as an organ system. En: Pomerantz, J. (Ed.) *Neurobiology of Perception and Communication: From Synapse to Society*. Cambridge University Press, Reino Unido.
 - Posner, MI. y Petersen, SE. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*. 13: 25-42, 1990.
 - Posner, MI., Inhoff, AW., Friedrich, FJ. Isolating systems: a cognitive-anatomical analysis. *Psychobiology*. 15: 107-121, 1987.
 - Pujol J., López-Sala, A., Deus, J., Cardoner, N., Sebastián-Gallés, N., Conesa, G., Capdevila, A. The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 17: 670–679, 2002.
 - Rada P, y Hoebel BG. Acetylcholine in the accumbens is decreased by diazepam and increased by benzodiazepine withdrawal: a possible mechanism for dependency. *European Journal of Pharmacology*. 508(1-3): 131-8, 2005.
 - Ramón y Cajal, S. (1928). *Degeneration and regeneration in the nervous system*, version inglesa de R. May, Oxford University Press.
 - Ramos, J., Corsi-Cabrera, M., Guevara, MA., Arce, C. EEG activity during cognitive performance in women. *International Journal of Neuroscience*. 69: 185-195, 1993.
 - Randall, LO., Schallek, W., Heise, GA., Keith, EF., Bagdon, RE. The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 129: 163-171, 1960.
 - Rang, HP., Dale, MM., Ritter, JM., Gardner, P. (2001). *Pharmacology*. Churchill Livingstone, 4a ed., EUA.
 - Roberts, E. Metabolism and nervous system disease: A challenge of our times. *Metabolism and Brain Disease*. 1: 91-117, 1986.
 - Roberts, E. y Frankel, S. γ -aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *Biological Chemistry*. 187, 55-63, 1950.
 - Robinson, E. Hippocampal rhythmical show activity (RSA theta); A critical analysis of selected studies and discussion of possible species-differences. *Brain Research*. 2: 69-101, 1980.
 - Romano-Torres, M., Borja-Lascuarin, E., Chao-Rebolledo, C., del-Río-Portilla, Y., Corsi-Cabrera, M. Effects of diazepam on EEG activity: sex differences. *Psychoneuroendocrinology*. 27: 821-833, 2002.
 - Rossell, S., Bullmore, ET., Williams, S., David, AS. Sex differences in functional brain activation during a lexical visual field task. *Brain and Language*. 80: 97-105, 2002.
 - Rueckert, L. y Grafman, J. Sustained attention deficits in patients with lesions of posterior cortex. *Neuropsychologia*. 36(7): 653-660, 1998.

- Sainsbury, R. y Montoya, C. The relationship between type2 theta and behavior. *Physiology and behavior*. 33: 621-626, 1984.
- Schallek, W., Johnson, TC. Spectral density analysis of the effects on the barbiturates and benzodiazepines on the electroencephalogram of the squirrel monkey. *Archives of International Pharmacodynamic*. 223: 301-310, 1976.
- Schmidt, M., Boller, M., Ozen, G., Hall, WC. Distribution in rat superior colliculus mediated by GABA_C receptors. *Journal of Neuroscience*. 21: 691-699, 2001.
- Schofield, PR., Darlison, MG., Fujita, N., Burt, DR., Stephenson, FA., Rodriguez, H., Rhee, LM., Ramachandran, J., Reale, V., Glencorse, TA., Seeburg, P., Barnard, EA. Secuence and functional expression of the GABA_A receptors shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature*. 328: 221-227, 1987.
- Schumacher, M. Rapid membrane effects of steroid hormones: an emergent concept in neuroendocrinology, *Trends in Neuroscience*. 12: 359-362, 1990.
- Sederberg, PB., Schulze-Bonhage, A., Madsen, JR., Bromfield, E., Brandt, A., Kahana, MJ. Oscillatory Correlates of Episodic Memory Encoding and Retrieval, 34th Annual Meeting SfN, 2004.
- Shaw, J. (2003). *The brain alpha rhythms and the mind*. Elsevier Science. Holanda.
- Shaw, J. Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *International Journal of Psychophysiology*. 1:255-266, 1984.
- Shaw, J., O'Connor, K., Ongley, C. The EEG as a measure of cerebral functional organization. *British Journal of Psychiatry*. 130: 260-264, 1977.
- Siegel, GJ., Agranoff, BW., Albers RW., Fisher, SK., Uhler, MD. (1999). *Basic Neurochemistry*, 6a ed. Lippincott-Raven Publishers, EUA.
- Singer, W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations. *Neuron*. 24: 46-65, 1999.
- Solis-Ortiz, S., Guevara MA., Corsi-Cabrera, M. Performance in a test demanding prefrontal functions is favored by early phase progesterone: an EEG study. *Psychoneuroendocrinology*. 29: 1047-1057, 2004.
- Solis-Ortiz, S., Ramos, J., Arce, C., Guevara, MA., Corsi-Cabrera, M. EEG oscillations during menstrual cycle. *International Journal of Neuroscience*. 76: 279-292, 1994.
- Squires, RF. y Bastrup, C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*. 266: 732-734, 1977.
- Stam, CJ., van Cappellen van Walsum, AM., Micheloyannis, S. Variability of EEG synchronization during a working memory task in healthy subjects. *International Journal of Psychophysiology*. 46(1): 53-66, 2002.
- Sturm, W., de Simone, A., Krause, BJ., Specht, K., Hesselmann, V., Radermacher, I., Herzog, H., Tellmann, L., MüllerGärtner, HW., Willmes, K. Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia*. 37: 797-805, 1999.
- Sullivan, EV., Rosenbloom, MJ., Desmond, JE., Pfefferbaum, A. Sex differences in corpus callosum size: relationship to age and intracranial size. *Neurobiology of Aging*. 22: 603-611, 2001.
- Suzdak, PD., Schwartz, RD., Skolnick, P., Paul, SM. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 83: 4071-4075, 1986.
- Teixeira-Silva, F., Bordini, G., Goulart, LC., Leite, R. The anxiogenic video-recorded Stroop Color-Word Test: psychological and physiological alterations and effects of diazepam. *Physiology and Behavior*. 82: 215-230, 2004.
- Traub, R., Whittington, M., Stanford, I., Jeffers, GR. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*. 383: 621-624, 1996.

- Trulson, ME., Jacobs, BL. Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level behavioral arousal. *Brain Research*. 163: 135-150, 1982.
- Turcker, D., Dawson, S., Roth, D., Penland, J. Regional changes in EEG power and cognition during cognition: intensive study of two individuals. *Behavioral Neuroscience*. 99: 564-577, 1985.
- Ugalde, E., del Río-Portilla, Y., Juárez, J., Roldan, A., Guevara, MA., Corsi-Cabrera, M. Effects of diazepam and sex hormones on EEG of gonadectomised male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 23: 701-712, 1998.
- Uriarte, V. (1983) *Psicofarmacología*, Trillas, México.
- Uriarte, V. (1996) *El Sistema Nervioso Autónomo*. En: Corsi-Cabrera, M. (Ed.) *Aproximaciones de las Neurociencias a la Conducta*. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- van Leeuwen, TH., Verbaten, MN., Koelega, HS., Camfferman, G., van der Gusten, J., Slangen, JL. Effects of oxazepam on eye movements and performance in vigilance tasks with static and dynamic stimuli. *Psychopharmacology*. 114(1): 109-18, 1994.
- Van Zomeren AH. y Brouwer WH. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press, EUA.
- Vanover, KE., Suruki, M., Robledo, S., Huber, M., Wieland, S., Lan, N., Gee, KW., Wood, PL., Carter, RB. Positive allosteric modulators of GABA_A receptor: differential interaction of benzodiazepines and neuroactive steroids with ethanol. *Psychopharmacology*. 141: 77-82, 1999.
- Wager, TD., Phan, KL., Liberzon, I., Taylor, SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*. 19 : 513-531, 2003.
- Walter, G. (1975). *El cerebro viviente*. Fondo de Cultura Económica, México.
- Watson, NV. y Kimura, D. Nontrivial sex differences in throwing and intercepting: relation to psychometrically-defined spatial functions. *Personality and Individual Differences*. 12: 375-385, 1991.
- Wauquier, A. (1993). EEG and Neuropharmacology. En: Niedermeyer, E. y Lopes da Silva, F. (Eds.) *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Lippicott Williams & Wilkins, EUA.
- Wegelius K., Pasternack, M., Hiltunen, JO. Rivera, C., Kaila, K., Saarna, M., Reeben, M. Distribution of GABA receptor ρ subunit transcripts in the rat brain. *European Journal of Neuroscience*. 10: 350-357, 1998.
- Whittington, M., Traub, R., Faulkner, H., Stanford, I., Jefferys, J. Recurrent excitatory postsynaptic potentials induced by synchronized fast cortical oscillations. *Proceedings of National Academy of Sciences*. 94: 12198-12203, 1997.
- Wilkins, AJ., Shallice, T., McCarthy, R. Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychologia*. 25: 359-365, 1987.
- Yamadera, H., Kato, M., Ueno, T., Tsukahara, Y., Okuma, T. Pharmacology-EEG mapping of diazepam effects using different references and absolute and relative power. *Pharmacopsychiatry*. 26: 254-258, 1993.
- Young, SW. y Kuhar, MJ. Autoradiographic localisation of benzodiazepine receptors in the brains of humans and animals. *Nature*. 280: 393-395, 1979.
- Zucker, R., Kullmann, D. Bennett, M. (1999). Release of neurotransmitters. En: Zigmond, MJ., Bloom, FE., Landis, SC., Roberts, JL., Squire, LR. (Eds.) *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, EUA.