

ACTUALIZACION POR TEMAS

Tratamiento farmacológico de los desórdenes de la iniciación y el mantenimiento del sueño (insomnios)

Dr. J. Moisés Alvarez Rueda*

El sueño es una función vital que adquiere mayor complejidad a medida que se avanza en la escala filogenética. Intervienen en su génesis estructuras cerebrales específicas que ejercen sus funciones por medio de transmisores bioquímicos, y es un proceso exquisitamente sensible a los fármacos.

Los estudios científicos del sueño, en el hombre, se iniciaron con los trabajos de Constantin Von Economo en 1930, quien estableció, a través de las correlaciones anatómo-patológicas de la encefalitis letárgica, en casos de hipersomnia y de agitación con insomnio, "centros" para la vigilia en áreas extensas del tálamo caudal y el mesencéfalo, y para el sueño en la zona supraquiasmática y el hipotálamo anterior. Estos estudios se apoyaron en los brillantes trabajos de Hans Berger (1873-1941), quien publicó sus artículos "sobre el electroencefalograma (EEG) en el hombre" de 1929 a 1938 (1).

Por otro lado, Loomis, Harvey y Hobart, en 1937, describieron los resultados de treinta registros EEG de toda la noche en humanos, y postularon, basándose en las observaciones gráficas, que el sueño se componía de una serie de estados discontinuos que ocurrían aparentemente, de manera espontánea, como resultado de una estimulación interna (2).

Todavía en la década de los 60 se consideraba que la característica más notable del sueño, era una pérdida más o menos completa de la conciencia, función que se le atribuía a la actividad cortical; y que un sujeto podía ser despertado por estímulos ordinarios no dolorosos. En este punto, el sueño difería de otros estados de inconsciencia como la hipnosis, el coma y el síncope; considerándose asimismo que en el sueño la irritabilidad de los órganos de los sentidos disminuía y el individuo reaccionaba con más dificultad y menos exactamente a los cambios del ambiente (3).

El sueño no es un fenómeno único. Se presenta como una serie de eventos que ocurre en un orden aparente y dependen de diferentes mecanismos que pueden ser cuantificados, modificados selectivamente o suprimidos.

En los mamíferos, dos estados de sueño, distintos y relacionados, pueden ser reconocidos: uno conocido como el sueño de ondas lentas y otro denominado sueño de ondas rápidas.

El sueño lento, en términos generales, se caracteriza electroencefalográficamente por la sincronización cortical, husos de 11 a 16 cps y/o la presencia de ondas lentas de alto voltaje. El tono muscular y la actividad espinal están presentes y los cambios de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) son mínimos. Después de cierto tiempo, a este estado sucede uno diferente: el sueño

de ondas rápidas o sueño con movimientos oculares rápidos (MOR).

El estado de vigilia ha sido explicado en términos de un incremento de la actividad de los sistemas ascendentes localizados en el tallo cerebral; en tanto que el sueño se correlacionó con una depresión de los mismos (4).

La descripción formal de la fase de sueño que más interés ha despertado en la investigación del mismo — la fase de sueño de ondas rápidas — fue anticipada por observaciones clínicas anteriores al advenimiento del EEG.

En efecto, Griesinger sugirió en 1868 que los sueños se asociaban con períodos de movimientos oculares, y Freud mencionó en 1895 que los músculos del cuerpo se relajaban durante la aparición de los sueños.

Mac William, en 1923, distinguía entre sueño "alterado" y sueño "no alterado". El primero se asociaba con un incremento en la presión sanguínea y en el pulso; así como cambios en la frecuencia respiratoria.

Todo esto tomó más sentido en el año de 1953 en que Aserinsky y Kleitman, al observar clínicamente el sueño de recién nacidos, describieron que los bebés movían periódicamente los ojos con rapidez, sin abrirlos. Decidieron entonces practicar registros en el EEG y llegaron a la conclusión de que estos períodos se acompañaban de una aceleración de los ritmos electroencefalográficos, semejante a la observada durante la fase I del sueño o en la vigilia. Este hallazgo pronto fue evidenciado en adultos, encontrando que los períodos tenían un carácter cíclico, apareciendo 4 ó 5 veces durante la noche, posteriormente a una fase II, III ó IV (2).

Un aspecto por demás interesante del ciclo vigilia-sueño es su desarrollo ontogénico, el cual parece ser el determinante más importante del patrón individual del mismo.

En términos generales podemos citar que las variaciones con relación a la edad están dadas por diferencias en cuanto al tiempo total pasado en la cama que es de 17 a 24 horas en recién nacidos, de 8 1/2 horas a la edad de 12 años y de 7 1/2 horas de los 25 a los 45 años, para aumentar posteriormente y alcanzar una media de 8 1/2 horas en los individuos de edad avanzada.

Con relación al tiempo promedio de sueño también hay diferencias, observándose que los recién nacidos duermen alrededor de 16 h. por día; 8 h. a los 12 años de edad y alrededor de 7 horas entre los 25 y 45 años de edad. Más adelante el tiempo total de sueño declina gradualmente para alcanzar alrededor de 6 1/2 horas en la senectud.

Comparando el tiempo total de sueño con el tiempo total en la cama, se observa que la eficiencia del sueño mantiene cierta estabilidad hasta los 45 años y comienza a descender; esto es que los individuos de edad avanzada permanecen más tiempo en la cama, pero duermen me-

*Departamento de Farmacología. Fac. de Medicina. UNAM.

nos en un periodo de 24 horas, presentándose el sueño en forma fragmentada, con mayor número de despertares y mayor dificultad para retomar el sueño una vez que se han despertado.

La distribución porcentual de los estados de sueño varía a lo largo de la vida. El sueño de ondas lentas, que es de 15 a 20% a los 20 años de edad, decae gradualmente hasta que prácticamente a la edad de 60 años no observamos sueño lento. En forma inversa, la fase I de sueño aumenta del 5% en la infancia a un 15% en la edad adulta; implicando que a más edad, el sueño se torna más ligero y menos eficiente.

Con relación al sueño de ondas rápidas, los cambios más dramáticos ocurren durante la infancia a diferencia de los observados en otras fases. Se observa una caída que va del 50% cerca del nacimiento hasta un 20% durante la pubertad para permanecer razonablemente constante a lo largo de la vida; con un discreto aumento porcentual durante la etapa adulta y una disminución también discreta hacia la edad avanzada. El significado de las variaciones observadas con relación al SOR es aún desconocido, surgiendo especulaciones en torno a nuestra necesidad de soñar y la función vital del sueño de ondas rápidas (5).

Uno de los investigadores que más aportaciones ha dado al estudio del sueño ha sido el profesor Michel Jouvet, de Lyon. Este autor y su grupo han mostrado las primeras pruebas sobre la independencia neurológica de la fase de SOR y su relación probable con algunas de las monoaminas que existen normalmente en el cerebro. El primer punto que estableció el Prof. Jouvet fue la especificidad anatómica de los mecanismos de la vigilia, del sueño de ondas lentas y del sueño de ondas rápidas, el cual puede ser suprimido al lesionar ciertas áreas del tallo cerebral como sería el núcleo *reticularis pontis caudalis*.

Asimismo este grupo contribuyó a caracterizar la fase SOR como un conjunto de signos eléctricos y conductuales tales como, activación de los ritmos corticales, actividad de la banda teta (5 a 7 cps) en el hipocampo, descargas espigaonda que se generan en la protuberancia y en el bulbo raquídeo y se transmiten a los núcleos oculomotores, al núcleo geniculado lateral y a la corteza visual, conocidas como puntas ponto-genículo-occipital; atonía muscular que se observa especialmente en los músculos antigravitatorios; salvas de movimientos oculares rápidos (MOR), sacudidas musculares aisladas (*jerks*), aumento de la frecuencia cardíaca y arritmias (6, 7). Por su parte, Calvo y col. en 1973 (8) reportaron que la aparición de las salvas de MOR se acompañan de una disminución en la frecuencia cardíaca.

Más aún, el SOR se ha dividido en dos componentes: uno tónico, en el cual se observa un ritmo rápido en el EEG, ausencia del tono muscular y de MOR; y otro fásico, en el cual aparecen ritmos rápidos en el EEG, salvas de MOR y sacudidas musculares, así como algunos signos autonómicos. Se ha llegado hasta ahora a la conclusión de que estos componentes se interrelacionan sin un orden aparente (9).

La teoría monoaminérgica de Jouvet se ha basado en transecciones y lesiones localizadas del tallo cerebral de gatos; en las acciones farmacológicas de la reserpina y la paraclorofenilalanina (PCPA) y en la distribución regional de las monoaminas en el cerebro, distribución que ha sido demostrada brillantemente por algunos neuroquímicos escandinavos. Jouvet ha observado también que la fase de sueño de ondas rápidas siempre aparece precedida por un periodo más o menos largo de SOL (con excep-

ción de los pacientes que sufren de cataplejía o narcolepsia); asimismo ha demostrado que el *locus coeruleus*, conjunto neuronal del tallo cerebral que es rico en noradrenalina, es el responsable de la caída del tono muscular durante el SOR, ya que al coagular selectivamente este núcleo obtuvo una preparación que al decir de los observadores "representaba" con movimientos su "imagen onírica".

Jouvet ha postulado que los mecanismos del sueño pueden ser alterados o manipulados interfiriendo solamente con la 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina), desgraciadamente estos estudios no han sido satisfactoriamente reproducidos cuando se aplican las sustancias en forma crónica (1, 10, 11).

Otra relación ha sido establecida entre el ciclo vigilia-sueño y la secreción hormonal de la pituitaria anterior en el humano; en efecto, el Prof. Yasuro Takahashi (12) propuso en 1979 que la secreción de la hormona de crecimiento (GH) se encuentra relacionada con el inicio del SOL, siendo este fenómeno el factor disparador de la secreción de la hormona. A veces esta relación disociada está bajo condiciones patológicas o bajo administración de drogas. Propone este autor que el factor *sine qua non* para la secreción de la GH, sería la vigilia que precede al SOL. Finalmente, la relación entre el SOL y la liberación de la GH estaría mediada por algunas aminas biogénicas que existen normalmente en el sistema nervioso central.

Por otro lado, estudios realizados por varios laboratorios han sugerido que moléculas de naturaleza peptídica pueden participar en la inducción (13) o en la modulación (14) del sueño; si tal hecho se comprobara, aumentaría la comprensión de los mecanismos del ciclo vigilia-sueño y proporcionaría, tal vez, la posibilidad de utilizar un hipnótico que existe normalmente en el cerebro y que aumentaría la fase de SOR en vez de disminuirla como todos los que conocemos actualmente.

Frente al interés del clínico debemos precisar no solamente los mecanismos inductores del sueño, sino también las alteraciones que se presentan durante el fenómeno y que merecen ser consideradas desde todos los ángulos de las disciplinas biomédicas.

Clasificación diagnóstica de los desórdenes del sueño y el despertar

- A. Desórdenes en la iniciación y el mantenimiento del sueño (DIMS) (insomnios) (15).
 1. Psicofisiológicos.
 - a) Transitorios y situacionales.
 - b) Persistentes.
 2. Asociados con desórdenes psiquiátricos.
 - a) Desórdenes de la personalidad y sintomáticos.
 - b) Desórdenes afectivos.
 - c) Otras psicosis funcionales.
 3. Asociados con el uso de drogas y alcohol.
 - a) Tolerancia o abstinencia de depresores del SNC.
 - b) Uso sostenido de estimulantes del SNC.
 - c) Uso sostenido o abstinencia de otras drogas.
 - d) Alcoholismo crónico.
 4. Asociados con alteraciones respiratorias inducidas por el sueño.
 - a) Síndrome de apnea del sueño de los DIMS.
 - b) Síndrome de la hipoventilación alveolar de los DIMS.
 5. Asociados con mioclonias relacionadas al sueño (nocturnas) y "piernas inquietas".

- a) Síndrome de mioclonias relacionadas al sueño (nocturnas).
- b) Síndrome de “piernas inquietas” de los DIMS.
- 6. Asociados con otras condiciones médicas, tóxicas o medioambientales.
- 7. DIMS de inicio en la infancia.
- 8. DIMS asociados con otras condiciones.
 - a) Interrupciones repetidas del SMOR.
 - b) Características polisomnográficas atípicas.
 - c) No especificados.
- 9. Alteraciones diversas, diferentes a las anteriores.
 - a) Durmientes de sueño corto.
 - b) Quejas subjetivas de DIMS sin bases objetivas.
 - c) No especificados.
- B. Desórdenes de excesiva somnolencia (DES).
 1. Psicofisiológicos.
 - a) Transitorios y situacionales.
 - b) Persistentes.
 2. Asociados con desórdenes psiquiátricos.
 - a) Desórdenes afectivos.
 - b) Otros desórdenes funcionales.
 3. Asociados con el uso de drogas y alcohol.
 - a) Tolerancia y abstinencia de estimulantes del SNC.
 - b) Uso sostenido de depresores del SNC.
 4. Asociados con desórdenes respiratorios inducidos por el sueño.
 - a) Síndrome de apnea del sueño con DES.
 - b) Síndrome de hipoventilación con DES.
 5. Asociados con mioclonias (nocturnas) relacionadas al sueño y “piernas inquietas”.
 - a) Síndrome de mioclonias (nocturnas) relacionadas al sueño con DES.
 - b) Síndrome de “piernas inquietas” con DES.
 6. Narcolepsia.
 7. Hipersomnolencia idiopática.
 8. Asociados con otras condiciones médicas, tóxicas o medioambientales.
 9. Asociados con otras condiciones de DES.
 - a) Síndrome intermitente de DES (periódicos).
 - I. Síndrome de Klein-Levin.
 - II. Síndromes asociados a la menstruación.
 - b) Sueño insuficiente.
 - c) Embriaguez de sueño.
 - d) No especificados.
 10. Alteraciones no DES.
 - a) Durmientes de sueño largo.
 - b) Quejas subjetivas de DES sin bases objetivas.
 - c) No especificados.
- C. Desórdenes del esquema sueño-vigilia.
 1. Transitorios.
 - a) Síndrome de cambios rápidos de zona y tiempo (*jet-lag*).
 - b) Cambios en el esquema convencional de sueño-vigilia “cambio de trabajo”.
 2. Persistentes.
 - a) Cambios frecuentes del esquema sueño-vigilia.
 - b) Síndrome del retardo de las fases de sueño.
 - c) Síndrome del adelanto de las fases de sueño.
 - d) Síndrome del ciclo sueño-vigilia, no de 24 h.
 - e) Patrones irregulares de sueño-vigilia.
 - f) No especificados.
- D. Disfunciones asociadas con el sueño, los estados de sueño o los despertares parciales (parasomnias).
 1. Sonambulismo.
 2. Terrores de sueño (pavores nocturnos, pesadillas).
 3. Enuresis relacionada al sueño.
 4. Otras alteraciones.

- a) “Sueños” con ataques de ansiedad (pesadillas).
- b) Crisis epilépticas relacionadas al sueño.
- c) Bruxismo relacionado al sueño.
- d) Cabeceo relacionado al sueño (*jactatio capitis* nocturno).
- e) Parálisis de sueño, familiar.
- f) Alteración de la tumescencia peniana relacionada al sueño.
- g) Erecciones dolorosas relacionadas al sueño.
- h) Jaquecas y hemicranias crónicas paroxísticas, relacionadas al sueño.
- i) Síndrome de deglución anormal relacionado al sueño.
- j) Asma relacionada al sueño.
- k) Síntomas cardiovasculares relacionados al sueño.
- l) Reflujo gastroesofágico relacionado al sueño.
- m) Hemólisis (hemoglobinuria paroxística nocturna) relacionada al sueño.
- n) Hallazgos polisomnográficos asintomáticos.
- o) No especificados.

El tratamiento de los trastornos del sueño, y más particularmente de los DIMS, se basa en las sustancias conocidas como sedantes-hipnóticos. El principal uso de estas drogas es producir adormecimiento y promover el sueño (16).

La aplicación del término sedante, data de la época en que los compuestos sedantes-hipnóticos fueron drogas (aparte del alcohol, los opiáceos y la belladona) que podían ser usadas para calmar pacientes ansiosos o perturbados (17).

La historia de los hipnóticos data de la Antigüedad, en que se empleaban sustancias vegetales sedantes como el opio, la belladona, la jusquiama, la valeriana, la pasiflora y la Rauwolfia. Para el siglo XIX fueron utilizados el cáñamo indio, los alcaloides del opio como la morfina (sintetizada en 1804) y la codeína (en 1850); los alcaloides de la belladona, como la atropina (sintetizada en 1825); la extracción de los alcaloides de la jusquiama, como la atropina, la hiosciamina y la escopolamina. En 1826 se descubrieron las propiedades sedantes de los bromuros. Entre 1832 y 1869 se identificaron las propiedades hipnóticas del cloral, y en 1888, de la cloralosa.

El siglo XX aportó el descubrimiento de los primeros barbitúricos de acción prolongada, como el Veronal y el Luminal (1903 a 1912), el Gardenal y la Veriana Buriata (1920), el Soneril (1921) y a partir de 1935, los barbitúricos de acción corta como el Immenoctal (1954), el Pentotal (1963), el Dormopan (1962), el Noctadiol (1963) y Sonuctane (1964). Otras drogas que se han utilizado para inducir el sueño son los neurolépticos, como los antihistamínicos fenotiazínicos (Fenergan y Teralene) en 1948; el Largactil (clorpromazina) entre 1950-1952, la Levomepromazina en 1957; los cocteles líticos de Laborit en 1954. En 1954, el Serpasil-Sarpagan y en 1959, el Haldol.

Dentro del grupo de los tranquilizantes se introdujeron sus derivados hipnóticos: en 1957, la familia de los meprobromatos (Procalmadiol-Equanil) y la meprozina (1964).

A partir de 1959, la familia de las benzodiazepinas: el Librium (1961), el Valium (1964), el Mogadon (1965), el Noctran (1974) y en 1978, el Rohypnol y el Nuctalon.

Los derivados de la mecloqualona y de la metacualona, como el Nubarene (1963) y el Mandrax (1969).

Por último, los misceláneos como el Doriden-N'Oblivon (1956), el Hemineurine (1957) y el Merinax (1959) (18).

Estas sustancias quedan englobadas dentro de la clasificación de drogas con acción sobre la mente, en dife-

rentes grupos, atendiendo a su efecto principal sobre el psiquismo (19).

Para fines prácticos estableceré una nueva clasificación de los sedantes-hipnóticos en base a su actual importancia terapéutica:

Las benzodiazepinas: Bromazepam
Clordiazepóxido
Diazepam
Flunitrazepam
Flurazepam
Lorazepam
Nitrazepam
Oxazepam
Triazolam

Los barbitúricos: Pentobarbital
Fenobarbital
Talbutal

Misceláneos: Hidrato de Cloral
Etilclorovinol
Glutetimida
Meprobramato
Metacualona
Paraldehido
Triptofano

A partir de esta clasificación revisaremos las sustancias que actualmente se encuentran en el arsenal terapéutico del médico.

Benzodiazepinas

Las similitudes entre las benzodiazepinas (BDZ) dificultan su caracterización en forma aislada, pero generalmente se asume que todas ellas ejercen las mismas acciones cualitativas y tienen el mismo mecanismo de acción, encontrando diferencias cuantitativas en cuanto a su espectro farmacodinámico.

Química. La estructura 1, 4, benzodiazepina es la única porción del anillo cerrado en la que existen posiciones claves. Sin embargo, las BDZ depresoras del sistema nervioso central (SNC), contienen un sustituyente 5, aryl o un 5, hexenil; por lo que el término benzodiazepina ha venido a significar químicamente la 5, aryl 1, 4, benzodiazepina.

Propiedades farmacológicas. Los efectos de las BDZ resultan de la acción sobre el SNC; los más prominentes son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular y actividad anticonvulsiva; una BDZ, el alprazolam, puede tener también acción antidepressiva.

Sistema nervioso central. El perfil farmacológico de las BDZ varía de especie a especie, en algunas, el sujeto puede presentar alertamiento antes de la depresión. Ciertos compuestos, como la 7, nitrobenzodiazepina, inducen hiperactividad en los ratones, las ratas y los monos; el flurazepam puede provocar convulsiones en gatos. La relajación muscular observada en los gatos y la actividad anticonvulsivante contra el pentilene-tetrazol, observada en ratones, se correlaciona con las propiedades sedantes, ansiolíticas e hipnóticas en el hombre; así como las acciones supresoras de la actividad motora, inductoras del sueño y liberadoras del comportamiento suprimido, demostradas en los animales de experimentación. En el hombre, a medida que las dosis se aumentan, la sedación progresa a hipnosis y la hipnosis a estupor; como es lo esperado cuando se utilizan depresores generales del SNC.

La literatura clínica frecuentemente se refiere a los efectos "anestésicos" de las BDZ, pero estas sustancias

no causan una verdadera anestesia general, ya que persiste un cierto grado de alertamiento y el relajamiento no es suficiente para permitir la cirugía, considerándose entonces que la amnesia retrógrada, producida por las BDZ, crea la ilusión de anestesia previa.

Las BDZ inducen hipotonía muscular sin interferir importantemente en la locomoción normal; pueden también disminuir la rigidez de descerebración en los gatos, y la rigidez presente en los pacientes con parálisis cerebral. El clonazepam en dosis no sedantes puede causar relajación muscular en el hombre, la que no se observa cuando se utiliza el diazepam o alguna otra BDZ. Se presenta generalmente el fenómeno de la tolerancia para la relajación muscular y para los efectos atáxicos.

Experimentalmente las BDZ inhiben la actividad convulsiva inducida por el pentilene-tetrazol o la picrotoxina, pero las convulsiones provocadas con estricnina o con electrochoques sólo se suprimen con dosis que afectan severamente la actividad locomotora. El flunitrazepam, el triazolam, el clonazepam, el bromazepam y el nitrazepam son anticonvulsivantes más selectivos que algunas otras BDZ. Estas sustancias suprimen las crisis convulsivas provocadas por estimulación fótica en los monos, y las crisis que se presentan en el síndrome de carencia al alcohol, en el hombre. El sitio de acción anticonvulsivante no es en el foco epileptogénico, sino en la prevención de la propagación subcortical de la actividad convulsiva. La tolerancia al efecto anticonvulsivante se desarrolla más rápidamente que al efecto sedante-hipnótico.

El diazepam es selectivamente analgésico en los ratones y en el hombre, en el cual causa una analgesia transitoria después de la administración intravenosa, sin embargo este efecto no ha sido reportado con otras BDZ.

Efectos sobre el EEG. El efecto de las BDZ sobre el EEG es parecido al observado con otras sustancias sedantes-hipnóticas. La actividad alfa (8 a 14 cps) disminuye y se presenta un incremento en la actividad rápida de bajo voltaje, particularmente en la actividad beta (15 a 20 cps). Las BDZ también disminuyen la amplitud de los potenciales provocados somatosensoriales en el hombre. Este efecto y la predominancia de la actividad beta parece correlacionarse con el efecto ansiolítico, presentándose tolerancia parecida a la de los barbitúricos.

Efectos sobre las fases de sueño. Con relación al sueño, se ha observado que algunas BDZ disminuyen la latencia al sueño, especialmente cuando se utilizan por primera vez, disminuyen el número de despertares durante la noche y el tiempo total de vigilia, mostrando un aumento en el umbral de despertar. El tiempo total de la fase I del sueño se encuentra disminuido sobre todo cuando se utiliza el flurazepam, el lorazepam, el nitrazepam o el temazepam; y aumentado cuando el fármaco es el clordiazepóxido, el diazepam o el oxazepam. El tiempo total de la fase II (la que más porcentaje tiene durante el sueño) se aumenta con todas las BDZ; por otro lado, el SOL (fases III y IV) se encuentra disminuido, a diferencia de lo que sucede en los pacientes neuróticos o con depresión endógena, en los que el temazepam prolonga la fase III y acorta la fase IV. Mucha atención ha sido puesta al efecto de las BDZ sobre la fase de SMOR en el que aumentan su latencia (tiempo que transcurre entre el inicio de la fase II y la primera salva de MOR), a excepción del flurazepam que la acorta, efecto que es más marcado en algunos pacientes neuróticos, con insomnio, o en individuos psicóticos. La frecuencia de los MOR durante el SMOR, así como su duración total, suelen disminuir bajo tratamiento con BDZ; sin embargo cuando se emplean dosis bajas de flurazepam, clobazam o algunas otras BDZ, este fenómeno puede no presentarse. El triazolam suele

disminuir el SMOR en la segunda parte de la noche. Las BDZ generalmente disminuyen el número de ciclos de SMOR, pero algunas pueden aumentarlo, sobre todo en pacientes deprimidos, esquizofrénicos o con alguna otra psicosis. El nitrzapam puede también aumentar el SMOR en pacientes con depresión endógena o neurosis, con insomnios inespecíficos y en personas que alternan su trabajo durante el día y la noche.

Las BDZ no parecen disminuir la relajación de los músculos de la nuca, fenómeno que ocurre al inicio del SMOR, pero disminuyen la magnitud de las salvas de taquicardia que ocurren en esta fase y la fluctuación de la resistencia de la piel que se presenta durante la fase II y de MOR, la tolerancia para este fenómeno se desarrolla rápidamente. Por otro lado el flurazepam puede aumentar el contenido sexual y agresivo de los contenidos oníricos.

A pesar de la disminución de la fase IV y del SMOR, el efecto neto de las BDZ es un aumento en el tiempo total del sueño. Asimismo, con todo y que el número de ciclos de SMOR está aumentado, el número de cambios de fase y la cantidad de movimientos corporales durante la noche se encuentra disminuido. El uso de las BDZ provoca una sensación de sueño profundo o "refrescante", pero este fenómeno no está justificado por los cambios observados en las fases de sueño.

Durante el uso crónico de BDZ, el efecto sobre las fases de sueño usualmente disminuye en algunas noches, pero no desaparece; la tolerancia es más marcada a los efectos sobre el SMOR que a los del sueño no MOR. El uso crónico de BDZ puede duplicar el número de "sueños", los cuales suelen ser menos extraños. Si las BDZ se suprimen en forma brusca después de 3 ó 4 noches de uso, puede presentarse un importante "fenómeno de rebote" en la cantidad y densidad del SMOR. La abstinencia al clorazepam, al lorazepam o al nitrzapam también lo provocan. Consiste en una disminución de la latencia y un aumento del tiempo total del SMOR, el cual puede disminuir a largo plazo. Con el flurazepam o el triazolam el "fenómeno de rebote" puede presentarse en forma moderada o incluso no ser observado. La abstinencia al flurazepam provoca un ligero rebote, pero el flunitrazepam puede deprimir el SOL, incluso hasta por varias semanas, regresando gradualmente a su línea basal. El triazolam puede presentar también el "fenómeno de rebote" caracterizado por un aumento en el tiempo total de vigilia.

Sitios y mecanismos de acción dentro del SNC. Las BDZ actúan selectivamente en las vías polisinápticas a lo largo del SNC, provocando una inhibición pre o postsináptica a nivel de la sinapsis gabaérgica.

La acción de las BDZ sobre la formación reticular mesencefálica (FRM) es de especial interés debido a la importancia de la región para el mantenimiento del tono de vigilia; esta estructura es muy sensible a las BDZ y los efectos pueden observarse con una dosis 10 veces menor de la que se requiere para influir sobre las neuronas espinales.

El efecto sobre las áreas medulares e hipogénicas del tallo cerebral requiere mayor elucidación; incluso la acción sobre los sitios responsables del SMOR es pobremente conocida, sin embargo la modificación de la frecuencia de descarga de las PGO sugiere que las BDZ modifican el efecto en el *locus coeruleus* caudal, estructura donde supuestamente se originan estas descargas.

El efecto de relajación muscular observado con las BDZ puede ser explicado por acción directa sobre los sitios supraespinales. En tanto que la ataxia posiblemente es el resultado de su acción sobre el cerebelo, ya que disminuyen el rango de disparo de las células de Purkinje.

El mecanismo de acción de las BDZ parece ser sobre las vías relacionadas al metabolismo o a la acción del ácido gamma aminobutírico (GABA), ya que donde éste causa alguna inhibición pre o postsináptica, las BDZ exhiben un efecto similar. Sin embargo, las BDZ realmente no son gabamiméticas porque se inactivan cuando se depleta el neurotransmisor, y su habilidad para competir con el GABA, enlazando los sitios de unión con el receptor, correlaciona pobremente con sus efectos en el hombre. Los inhibidores de la síntesis del GABA, como la tiosemicarbazona, previenen los efectos de las BDZ y los que inhiben su degradación, como el ácido amino-oxacético los aumentan. El mecanismo de excitación paradójica que se presenta con las BDZ y el efecto convulsivante en los animales, después de una sobredosis, es desconocido, sin embargo es de interés recordar que el GABA ha sido uno de los neurotransmisores involucrados estrechamente con los mecanismos bioquímicos de la epilepsia.

Las BDZ alteran el contenido y el recambio de algunos neurotransmisores en el cerebro, pero este efecto probablemente resulte de la acción parecida al GABA. Las BDZ disminuyen el recambio de norepinefrina a lo largo del cerebro, disminuyen la dopamina en algunas regiones y la incrementan en otras. El recambio de 5-HT también disminuye especialmente en el mesencéfalo y el rombencéfalo. La tolerancia al efecto sobre el recambio de norepinefrina, no así del de la 5-HT, ocurre con exposiciones repetidas a la droga. La administración de BDZ muestra también un aumento en el contenido de acetilcolina en ciertas áreas del cerebro. Más recientemente se ha propuesto que las benzodiazepinas exhiben su acción por interactuar con receptores específicos localizados en la membrana celular de células del sistema nervioso central.

Respiración. Las BDZ tienen muy leve efecto sobre la respiración; incluso las dosis hipnóticas de triazolam y flurazepam no muestran efecto en los sujetos normales. Sin embargo, el diazepam puede provocar apnea durante la anestesia y cuando se administra junto con opioides.

Sistema cardiovascular. A diferencia de lo que se observa en las intoxicaciones severas, las dosis hipnóticas de triazolam y flurazepam no afectan la función cardiovascular en el hombre; sin embargo el bromazepam puede disminuir la presión sanguínea, sin alterar en forma significativa la frecuencia cardíaca. El flunitrazepam disminuye la presión sanguínea y el gasto cardíaco e incrementa en forma refleja la frecuencia cardíaca por acción vasodilatadora, la cual se presenta principalmente por disminución de la sobrecarga cardíaca.

Tracto gastrointestinal. No existen evidencias experimentales de que las BDZ tengan efecto directo sobre la acción gastrointestinal.

Farmacocinética. Las BDZ utilizadas como hipnóticos usualmente se administran por vía oral. Algunas se absorben entre los 30 y 60 min, mientras otras toman más tiempo (hasta 6 h). Las diferencias pueden reflejar en parte las propiedades de las tabletas.

Por vía intramuscular, la hidrosolubilidad de las BDZ predice una buena absorción, característica importante en cuanto a la efectividad de estas sustancias en el tratamiento de algunos tipos de crisis convulsivas o el de emergencia del *status epilepticus*.

Todas las BDZ se unen a la albúmina plasmática humana. El sitio de enlace, al menos para el oxazepam, es estereoespecífico. La concentración plasmática exhibe patrones farmacocinéticos que concuerdan con un modelo de dos compartimentos. Estas sustancias son rápidamente captadas dentro de la sustancia gris del cerebro y

atravesan la barrera placentaria, siendo secretadas en la leche materna. La farmacocinética del diazepam, el nitrazepam, el bromazepam y algunas otras BDZ se complica por la circulación enterohepática. Durante la distribución debe considerarse la secreción biliar de la droga, ya que la presencia de la droga en forma libre o de sus metabolitos, en las heces, después de la administración intravenosa, sugiere que hay una secreción hepática biliar. La acumulación de los metabolitos activos de las BDZ complica la farmacología clínica y la farmacocinética. El rango al cual las BDZ son eliminadas es lento en pacientes de edad avanzada a diferencia del observado en los adultos jóvenes; la vida media asimismo está aumentada en pacientes con cirrosis y hepatitis viral. La evidencia obtenida *in vitro* e *in vivo* indica que las BDZ son biotransformadas por el sistema microsomal hepático.

El flurazepam es convertido, en un 70%, en sus metabolitos durante el primer paso a través del intestino y el hígado. La absorción del nitrazepam es de un 50 a un 95%, posterior a una administración oral.

Las concentraciones plasmáticas máximas de las BDZ, a dosis hipnóticas, pueden causar algunos efectos indeseables tales como mareo, lasitud, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, ataxia, alteración de la función mental y psicomotora, desorganización del pensamiento, confusión, disartria, amnesia retrógrada, boca seca y sabor desagradable. Durante la administración repetida, el efecto del nitrazepam persiste por 20 h aproximadamente y los del flurazepam por arriba de las 10 h. Los efectos depresores centrales se incrementan con la edad y la interacción con el etanol es especialmente seria. Otros efectos colaterales, relativamente comunes de las BDZ, son los despertares nocturnos, las cefaleas, la visión borrosa, el vértigo, la náusea y el vómito; el dolor epigástrico y la diarrea; los dolores musculares y pulmonares y la incontinencia urinaria.

Efectos psicológicos adversos. Las BDZ pueden provocar efectos paradójicos; el nitrazepam frecuentemente y el flurazepam ocasionalmente, aumentan la incidencia de pesadillas, especialmente durante la primera semana de uso. El flurazepam ocasionalmente provoca ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudoración, y en ciertos casos, euforia, intranquilidad, insomnio, alucinaciones y conducta hipomaniaca. Rara vez se observan cuadros paranoicos, depresión e ideación suicida con uso ansiolítico de las BDZ, las cuales tienen gran fama de provocar sólo un bajo rango de abuso y dependencia. Ciertos casos de dependencia al flurazepam, nitrazepam y flunitrazepam han sido reportados. En algunos de éstos, los pacientes tenían historia previa de abuso a otras drogas incluyendo a las BDZ particularmente ansiolíticas.

La tolerancia a las BDZ confiere tolerancia cruzada a la metacualona, los barbitúricos y más extensamente al etanol. Se recomienda que las drogas se suspendan progresivamente al primer signo de necesidad de incremento de la dosis.

Los signos y síntomas de abstinencia incluyen depresión, ansiedad y agitación, así como alteraciones del sueño y de los sueños. La psicosis aguda y el delirio pueden presentarse durante la abstinencia a las BDZ utilizadas como ansiolíticos y las crisis convulsivas pueden precipitarse durante la abstinencia de éstas, cuando se utilizan como anticonvulsivantes.

Ha sido reportada una gran variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas y hematológicas, hacia las BDZ, pero la incidencia es bastante baja, excepto por los efectos aditivos con otras drogas depresoras del SNC, muy frecuentemente con el etanol que aumenta la absorción y

el efecto depresor sobre el SNC de las BDZ y el valproato, que combinado con éstas, puede provocar episodios psicóticos. Los reportes de importancia clínica, de interacción con otras drogas, han sido raros y no confirmados (17, 20, 21, 22 y 23).

Barbitúricos

Los barbitúricos han gozado de un largo periodo de uso intensivo como drogas sedantes hipnóticas, sin embargo solamente para unos pocos usos especializados, han sido ampliamente reemplazados por las benzodiazepinas, consideradas como más seguras.

Química. El ácido barbitúrico es el 2-4-6-Trioxohexahidropirimidina. El compuesto carece de actividad depresora central, pero la presencia de grupos alkylos o aryls en la posición 5 confiere actividades sedantes-hipnóticas y algunas otras.

Los derivados del ácido barbitúrico no se disuelven bien en agua, sin embargo son solubles en solventes no polares.

En general, los cambios estructurales que incrementan la solubilidad lipídica disminuyen la duración de acción, la latencia para iniciar el efecto, aceleran la degradación metabólica y frecuentemente aumentan la potencia hipnótica.

La solubilidad lipídica también favorece la interacción con regiones hidrofóbicas de las proteínas; esto correlaciona generalmente con el enlace a las proteínas plasmáticas y al citocromo p-450 y estrechamente con la unión al dinucleótido de adenina reducido (NADH) citocromo C oxidoreductasa.

Propiedades farmacológicas. Los barbitúricos deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables, sin embargo no todos los tejidos son afectados a la misma dosis o concentración; el SNC es exquisitamente sensible, pero cuando los barbitúricos son dados en dosis sedantes o hipnóticas, muestran un pequeño efecto en el músculo (esquelético, cardíaco o liso). Sin embargo, si la depresión se extiende, como en la intoxicación barbitúrica aguda, hay serias deficiencias en la función cardiovascular.

Sistema nervioso central. Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión en el SNC, desde sedación moderada hasta anestesia general; ciertos barbitúricos, particularmente aquellos que contienen un sustituyente 5-fenilo (fenobarbital, mefobarbital) tienen también actividad anticonvulsivante selectiva. Los barbitúricos pueden tener efectos euforizantes, que cuando son máximos, son comparables a los de la morfina.

Excepto por la actividad anticonvulsivante del fenobarbital y sus congéneres, los barbitúricos poseen un bajo grado de selectividad e indicaciones terapéuticas precisas.

En dosis bajas, los barbitúricos son hiperalgésicos y aumentan la reacción a los estímulos dolorosos, por lo tanto, no es confiable su capacidad de producir sedación o sueño en presencia de dolor moderado.

En algunos individuos, y bajo ciertas circunstancias como la presencia de dolor, los barbitúricos provocan una abierta excitación en lugar de sedación. El hecho de que tal excitación paradójica ocurra también con otros depresores del SNC, sugiere que éste puede deberse a la depresión de los centros inhibitorios.

Efectos en el EEG. En pequeñas dosis intravenosas o después de la ingestión oral, los barbitúricos aumentan la actividad rápida de bajo voltaje, que puede acompañarse de obnubilación y ocasionalmente de euforia; al aumen-

tar la dosis, la amplitud de los ritmos EEG aumenta y se puede presentar pérdida de la conciencia con la aparición de ondas lentas paroxísticas.

Efectos sobre las fases de sueño. Los barbitúricos modifican las fases de sueño dependiendo de las dosis; disminuyen la latencia al sueño, aumentan ligeramente el sueño lento, disminuyen los cambios de fase de vigilia a sueño y disminuyen los movimientos corporales durante el sueño. Las fases III y IV disminuyen generalmente, a excepción de lo que sucede en pacientes ansiosos o con adicción a los barbitúricos. Además, el fenobarbital aumenta algunas veces la fase IV del sueño en personas sanas, y puede aumentar el SOL en pacientes con enuresis o con sonambulismo. También se ha reportado que el tiopental aumenta la fase IV del sueño. El periodo de latencia y el tiempo total del SMOR también aumentan, pero el número de ciclos y la actividad MOR disminuyen; con los barbitúricos de acción corta este efecto ocurre en el primer tercio de la noche, compensándose hacia el último tercio.

Es de interés tener en cuenta el hecho de que la administración de barbitúricos durante el día puede disminuir el sueño REM durante la noche.

Durante la administración nocturna repetida se llega en unos cuantos días a desarrollar tolerancia en relación a sus efectos sobre el sueño, llegando a disminuir dicho efecto hasta en un 50% después de dos semanas de uso. En algunos casos el fármaco produce un efecto de rebote en todos los parámetros que han sido reportados como disminuidos.

No todos los autores han encontrado este efecto de rebote en los parámetros del sueño MOR después del uso repetido de amobarbital, fenobarbital o secobarbital.

Tolerancia. Puede presentarse tolerancia, tanto farmacocinética como farmacodinámica, cuando se administran barbitúricos en forma repetida. La tolerancia a los efectos de sedación e hipnosis ocurren más rápidamente y es mayor que los efectos anticonvulsivantes. Cuando la tolerancia llega al máximo, la dosis efectiva puede ser aumentada hasta 6 veces.

Se sabe que los barbitúricos producen tolerancia cruzada a todos los depresores del SNC en general, como la glutetimida, la metacualona y los anestésicos generales. Se ha observado tolerancia farmacocinética cruzada con algunos opiáceos y con la fenilciclidina. Existe evidencia de tolerancia cruzada con los efectos ansiolíticos e hipnóticos de las benzodiazepinas, pero no con su efecto relajante.

Abuso y dependencia. Al igual que con otras drogas depresoras del SNC, algunos individuos desarrollan abuso de los barbitúricos provocando dependencia física.

La severidad del síndrome de abstinencia depende del grado de tolerancia, y ésta de la duración y continuidad del uso previo a la suspensión.

Sitios y mecanismos de acción en el SNC. En animales de experimentación se ha observado que las dosis no anestésicas de depresores barbitúricos deprimen las respuestas monosinápticas sólo transitoriamente, pero retardan la recuperación sináptica y, en algunas sinapsis disminuyen la resistencia postsináptica.

La elevación experimental de GABA en el cerebro prolonga el tiempo de sueño inducido por los barbitúricos, y la disminución de dicha concentración, lo acorta.

Los efectos del GABA antes citados sugieren algunas similitudes con las benzodiazepinas.

Respiración. Los barbitúricos deprimen al mismo tiempo el mecanismo de la respiración y los mecanismos responsables de su carácter rítmico. El mecanismo neurog-

nico es eliminado esencialmente por una dosis tres veces mayor que la usada normalmente para inducir sueño.

Sistema cardiovascular. Cuando se administran barbitúricos oralmente en dosis sedantes o hipnóticas, éstos no producen efectos cardiovasculares significativos, excepto una ligera disminución de la presión sanguínea y del gasto cardíaco, mismos que ocurren durante el sueño normal. La hipotensión es producida en parte por una inhibición parcial de la transmisión ganglionar. Raramente se observan arritmias en el hombre.

Tracto gastrointestinal. Los oxibarbitúricos tienden a disminuir el tono de la musculatura gastrointestinal y la amplitud de las contracciones rítmicas. El sitio de acción es parcialmente periférico y parcialmente central, dependiendo de la dosis.

Hígado. Los efectos mejor conocidos de los barbitúricos sobre el hígado son los que se presentan sobre el metabolismo microsomal. Los barbitúricos se combinan con el citocromo P-450 y así interfieren competitivamente con la biotransformación de cierto número de sustratos de esta enzima.

Tracto genitourinario. En dosis hipnóticas, los barbitúricos no alteran significativamente la actividad uterina durante el trabajo de parto. En dosis anestésicas disminuyen la fuerza y la frecuencia de las contracciones uterinas. Las dosis hipnóticas no alteran la función urinaria ni la de los ureteros, pero dosis anestésicas pueden producir algo de depresión de la contracción.

Riñón. En concentraciones requeridas para producir anestesia profunda, los barbitúricos producen efectos directos sobre los mecanismos de transporte tubular renal. Sin embargo, estos efectos pueden ser enmascarados en parte por la vasoconstricción refleja y la disminución del flujo plasmático renal como consecuencia de la hipotensión sistémica, y también por estimulación de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Pueden presentarse oliguria o anuria severas en una intoxicación aguda por barbitúricos como resultado de la hipotensión provocada.

Farmacocinética. Absorción y vías de administración:

Para uso hipnótico, los barbitúricos usualmente son administrados por vía oral. La vía intravenosa es utilizada generalmente para el manejo de las emergencias convulsivas o para la anestesia general.

Distribución. Los barbitúricos se unen a la albúmina plasmática. La liposolubilidad de éstos es el factor determinante para que se lleve a cabo esta unión.

Eliminación. Todos los barbitúricos son filtrados por los glomerulos renales en proporción a la concentración de la droga no unida al plasma. Pequeñas cantidades son excretadas en la leche después de dosis únicas. Los barbitúricos también son excretados por la saliva, misma que puede ser utilizada para monitorear la concentración plasmática.

Los oxibarbitúricos son metabolizados sólo en el hígado; los tiobarbitúricos son metabolizados en pequeñas cantidades en el riñón, el cerebro y tal vez en otros tejidos.

En un tiempo los barbitúricos fueron clasificados como drogas de acción prolongada, intermedia, corta y ultracorta. El descubrimiento de que la eliminación acorta su vida, no va de acuerdo con la aparente duración de acción por lo que se ha abandonado un poco dicha clasificación.

Los barbitúricos u otros hipnóticos no deben ser administrados a pacientes que presenten signos premonitores de coma hepático.

Efectos indeseables. La somnolencia se puede presentar sólo a unas horas de la administración de dosis hipnó-

ticas de barbitúricos, dejando en ocasiones una depresión del SNC que es francamente evidente al día siguiente. Los efectos indeseables como las pesadillas y los terrores nocturnos pueden ser causados por la privación de sueño MOR y/o el periodo IV del sueño, especialmente después de varias noches de administración.

Excitación paradójica. En algunas personas, los barbitúricos administrados repetidamente producen excitación más que depresión y el paciente puede presentar cuadros de ebriedad. Este tipo de idiosincrasia es común en pacientes ancianos, así como en pacientes debilitados, y es más frecuente con el fenobarbital.

Dolor. Aunque es raro, el uso de los barbitúricos puede provocar dolor localizado o mialgias difusas, neuralgias o dolor artrítico, especialmente en pacientes psiconeuróticos con insomnio.

Hipersensibilidad. Pueden ocurrir reacciones alérgicas especialmente en personas que tienden a presentar asma, urticaria, angioedema y otras entidades similares. Raramente se presenta dermatitis exfoliativa que puede ser fatal; la erupción de la piel puede estar asociada con fiebre, delirio y cambios degenerativos hepáticos o en otros órganos.

Interacción con otras drogas. Los barbitúricos se combinan con otras drogas depresoras del SNC para producir depresión severa. El alcohol es la droga más agresiva en este sentido. Otra interacción importante es la que se lleva a cabo con los antihistamínicos, así como con la isoniazida, el metilfenidato y los IMAO, pues también aumentan la depresión del SNC. Los barbitúricos inhiben competitivamente el metabolismo de ciertas drogas, siendo esta acción más importante con respecto a los anti-depresores tricíclicos.

Otros efectos colaterales. Puede ocurrir depresión respiratoria importante en presencia de insuficiencia pulmonar en cuyo caso estas drogas están contraindicadas. La inyección intravenosa rápida puede ocasionar colapso cardiovascular antes de presentarse anestesia.

Intoxicación barbitúrica. La intoxicación es un problema clínico mayor: la muerte ocurre en 0.5 a 12% de los casos. La mayoría de estos casos son resultado de atentados deliberados de suicidio, aunque algunos son intoxicaciones accidentales en niños o en consumidores crónicos. Esto sucede en pacientes que no pueden dormir después de la primera o segunda dosis de hipnóticos, ya que se tornan confusos e inconscientemente ingieren una sobredosis.

La intoxicación severa puede ocurrir después de ingerir 10 veces la dosis hipnótica en una sola administración. La dosis de fenobarbital potencialmente fatal es de 6 a 10 g, mientras que la de amobarbital, secobarbital o pentobarbital es de 2 a 3 g. Si se encuentran presentes alcohol u otras drogas depresoras centrales, la concentración que puede causar la muerte es más baja.

Los signos y síntomas de la intoxicación por barbitúricos se refieren especialmente al SNC y al sistema cardiovascular. La intoxicación moderada se asemeja a la embriaguez alcohólica. En la intoxicación severa, el paciente se encuentra comatoso, y el nivel de la actividad refleja está de acuerdo a la intensidad de la actividad central. El reflejo de Babinsky frecuentemente es positivo y el EEG puede ser de supresión forzada con periodos de silencio eléctrico. La respiración es afectada tempranamente, pudiéndose presentar un ritmo de Cheyne-Stokes. Eventualmente la presión sanguínea se ve disminuida por efecto directo de la droga y de hipoxia en los centros vasomotores, con la consecuente dilatación arteriolar y venosa; también contribuyen a esto la

depresión de la contractilidad cardiaca, de los ganglios simpáticos y del músculo liso vascular. Este tipo de pacientes llegan a desarrollar shock. Las complicaciones pulmonares (atelectasia, edema y bronconeumonía) y la insuficiencia renal, parecen ser las complicaciones fatales de la intoxicación barbitúrica severa.

El tratamiento óptimo de la intoxicación barbitúrica aguda está basado en medidas generales, con frecuencia en el uso de diálisis o hemoperfusión. El tratamiento es aplicable en caso de intoxicación aguda con cualquier depresor del SNC. La adsorción de los barbitúricos en el estómago se ha llevado a cabo frecuentemente con carbón activado. Después del lavado debe ser usada una solución catártica repitiendo su aplicación cada 1 a 2 horas hasta que aparezcan ruidos intestinales. Se debe prestar cercana y constante atención al mantenimiento de las vías aéreas y a la prevención de la neumonía hipostática, administrar oxígeno por vía nasal o por un cateter faríngeo, y se deben de tomar medidas para prevenir atelectasias, así como la pérdida del calor corporal.

En la intoxicación barbitúrica aguda el colapso circulatorio es el mayor problema. Con frecuencia el paciente con intoxicación severa es admitido en el hospital con hipotensión severa o shock, caso en el que tienen que ser evaluados la hipovolemia y la cardiodepresión.

La insuficiencia renal como consecuencia del shock y de la hipoxia produce tal vez la sexta parte de las muertes, ya que estas complicaciones tienden a evitar la eliminación de los barbitúricos de acción prolongada. Se pueden presentar anuria y uremia aún después de que el paciente ha recuperado la conciencia. La eliminación de la droga se lleva a cabo mucho más rápidamente utilizando la hemodiálisis que por mecanismos endógenos. La diálisis peritoneal es tan efectiva como la hemodiálisis en un 25% de los casos. Si la función cardiaca y renal son satisfactorias, y el paciente es hidratado, se le ha forzado la diuresis y se ha alcalinizado la orina, la excreción será importante, pero no completa. Cuando la diuresis se ha forzado hasta 14 litros/día, se hace absolutamente necesario mantener un balance de agua y electrolitos.

Usos terapéuticos. Los barbitúricos pueden usarse en grandes dosis en el hombre, en casos de estado maniaco agudo, delirio y ciertos desórdenes psiconeuróticos, aunque éstos han sido suprimidos por agentes más nuevos.

La era en que los barbitúricos se consideraban las únicas drogas recomendadas (particularmente el fenobarbital) para la sedación durante el día, ha terminado y éstos han sido reemplazados por las benzodiazepinas y otros compuestos, sin embargo aún son utilizados como sedantes en los pacientes en quienes la combinación con otras sustancias útiles para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales, hipertensión, asma y enfermedad de la arteria coronaria está indicada.

Aún es válido también el uso de los barbitúricos como sedantes para disminuir la inquietud en los niños durante enfermedades como la tosferina, el piloroespasmo y las náuseas y el vómito de origen funcional.

Los barbitúricos se utilizan en ocasiones para antagonizar los efectos indeseables de algunas drogas con efectos estimulantes centrales como la efedrina, la dextroamfetamina y la teofilina. El butobarbital y el fenobarbital son usados más frecuentemente para estos propósitos, asimismo son utilizados por la rápida aparición de sus efectos en el tratamiento anticonvulsivante de emergencia, como en el tétanos, la eclampsia, el *status epilepticus*, la hemorragia cerebral y la intoxicación por drogas convulsivantes; sin embargo, las benzodiazepinas generalmente son superiores en estos casos.

Los barbitúricos se usan como medios exploratorios (narcoanálisis) y como terapéutica (narcoterapia) en la clínica psiquiátrica, así como también para activar anomalías latentes en el EEG. En bajas concentraciones, el amobarbital ha sido administrado directamente en la arteria carotídea como medio de identificación del hemisferio dominante para el habla, previa a la neurocirugía. Las dosis anestésicas de barbitúricos disminuyen el edema cerebral producido por cirugía, traumatismo craneoencefálico o isquemia cerebral.

Metabolismo hepático. Debido a que se unen a la glucuroniltransferasa hepática y a la bilirrubina, y las proteínas se aumentan con el fenobarbital, éste ha sido utilizado para tratar la hiperbilirrubinemia y el *kernicterus* del neonato, sin embargo un error en el manejo terapéutico de estas alteraciones puede ser la suspensión prematura del tratamiento.

Por lo que respecta a la dosis y presentaciones, el cuadro I muestra los barbitúricos más empleados (17, 24, 25 y 26).

Derivados del cloral

La farmacología y el uso de los derivados del cloral en la clínica son básicamente las mismas; estas sustancias se convierten en el organismo en los propios productos activos.

La estructura química del cloral es la 2, 2, 2, tricloroacetaldéhid; introducido en la terapéutica como hidrato por su olor desagradable y su inestabilidad química que no se presta a la formulación farmacéutica.

Acciones locales. El hidrato de cloral (HC) es irritante de la piel y de las mucosas por lo que los efectos colaterales gastrointestinales son los de la irritación.

Acciones sistémicas. El HC es efectivo contra las convulsiones experimentales producidas por estricnina, pentilenetetrazol y electrochoques, por lo que es utilizado satisfactoriamente en el tratamiento de la eclampsia y el tétanos; sin embargo, el rango de sus efectos anticonvulsivantes o sedantes es bajo por lo que el diazepam, el clorazepam o los barbitúricos son preferidos en el tratamiento de los desórdenes convulsivos agudos.

Durante la primera semana de uso, el HC disminuye la latencia al sueño y el número de despertares, observándose también una discreta disminución en el tiempo total del sueño de ondas lentas; después de la suspensión de la droga no se observa un rebote significativo del SMOR. En dosis terapéuticas el HC tiene un discreto efecto en la respiración y en la presión sanguínea, sin embargo las dosis tóxicas pueden producir depresión respiratoria severa e hipotensión, así como depresión de la contractilidad cardíaca y acortamiento del periodo refractario.

Los efectos adversos cardíacos pueden ocurrir también cuando se administran dosis tóxicas a pacientes con alteraciones cardíacas.

Distribución y metabolismo. El HC es liposoluble y atraviesa las membranas plasmáticas e ingresa a las células a todos niveles del organismo, por lo que ha sido detectado en el líquido cefalorraquídeo, en la leche materna y en la sangre fetal, asimismo esta droga es reducida a tricloroetanol aparentemente por la deshidrogenasa alcohólica en el hígado, observándose que el etanol acelera su reducción.

Efectos adversos. Las acciones irritantes del HC pueden provocar sabor desagradable, dolor epigástrico, náusea, vómito ocasional y flatulencia, la necrosis gástrica puede ocurrir después de la administración de dosis tóxicas y los efectos indeseables provocados por acción

sobre el SNC incluyen mareos, dolor generalizado, ataxia y pesadillas; puede presentarse "cruda", pero tiende a ser menos común que con los barbitúricos o con algunas benzodiazepinas.

Los pacientes bajo tratamiento con HC raramente exhiben reacciones idiosincrásicas, ocasionalmente algún paciente puede mostrar alteraciones del sueño, como el sonambulismo, después de recibir la droga o puede estar desorientado e incoherente, mostrando incluso conducta paranoide. Las reacciones alérgicas a esta droga incluyen eritema, exantemas escarlatiformes, urticaria y dermatitis eczematoides.

El HC está contraindicado en pacientes con marcada alteración de la función renal o hepática y debe tenerse especial cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca severa, ya que las dosis tóxicas pueden deprimir la contractilidad miocárdica y causar taquiarritmias ventriculares y supraventriculares.

El HC parece inhibir o aumentar el metabolismo de algunas drogas en el hombre, e incluso potenciar o antagonizar a los anticoagulantes orales. La significación clínica de este fenómeno está aún en discusión; el HC también acelera el metabolismo de la amitriptilina y la combinación de HC con furosemide, en algunas personas, puede causar vasodilatación y enrojecimiento, taquicardia, hipotensión e hipertensión y sudoración.

El HC puede provocar intoxicación aguda. Las dosis orales tóxicas de HC en adultos son del orden de los 10 g aproximadamente, sin embargo las muertes han sido reportadas incluso con dosis tan pequeñas como los 4 g, y por otro lado hay individuos que han sobrevivido después de ingerir dosis del orden de los 30 g. El envenenamiento por HC asemeja la intoxicación por barbitúricos y el tratamiento de apoyo debe ser el mismo.

El uso habitual del HC puede desarrollar tolerancia, dependencia física y adicción. El hábito al HC es similar a la adicción alcohólica y puede mostrar un rápido síndrome de abstinencia caracterizado por *delirium* y crisis convulsivas con una alta frecuencia de muertes cuando los pacientes no son tratados oportunamente.

En los pacientes que sufren de intoxicación crónica, la gastritis y las erupciones de la piel pueden ser comunes, incluso pueden presentarse lesiones renales parenquimatosas.

Las dosis y preparaciones del hidrato de cloral se esquematizan en la Tabla I (17).

Etanol

El alcohol y sus efectos sobre el sueño han sido motivo de numerosos estudios, pero los resultados han sido difícilmente resumidos, en parte por las dificultades metodológicas y en parte por las diferencias en la sensibilidad de los sujetos. La latencia de sueño es acortada por una dosis única nocturna de alcohol, pero regresa a la línea basal la siguiente noche. El número total de despertares durante la noche disminuye con el alcohol; sin embargo los despertares nocturnos se incrementan en la última parte del sueño. Los despertares nocturnos son mayores tendiendo a recuperarse después de varias noches de la administración del alcohol a sujetos normales.

El sueño lento es aumentado por el alcohol, mientras que el SMOR está disminuido.

Durante la recuperación de la abstinencia hay un rebote de SMOR que se acompaña de aumento del sueño lento. Los cambios del SMOR son acentuados durante la primera mitad de la noche. Los cambios en la fase II son va-

riables, pueden disminuir en la última mitad del sueño por una dosis única de alcohol y aumentar en la segunda noche de intoxicación etílica.

Los alcohólicos crónicos muestran menos sueño lento y más sueño MOR que los sujetos normales.

Desafortunadamente, a pesar de los múltiples estudios sobre los efectos del alcohol sobre el sueño, nuestros conocimientos de esta droga son pobres por los reportes contradictorios (21).

Paraldehído

El paraldehído es un polímero del acetaldehído, pero es más conocido como un poliéter de estructura cíclica.

Por algunas virtudes limitadas y pese a sus desventajas, el paraldehído ha sobrevivido durante un siglo; pero merece ser retirado de la terapéutica.

Acciones farmacológicas. El paraldehído es hipnótico de rápida acción. Después de una dosis terapéutica oral, el sueño generalmente se presenta en 10 ó 15 minutos. La droga no posee propiedades analgésicas y puede producir delirio o excitación en presencia de dolor. En grandes dosis es efectivo contra toda clase de convulsiones y contra los cuadros delirantes.

El paraldehído tiene poco efecto en la respiración y la presión sanguínea en dosis terapéuticas. Sin embargo en dosis altas produce depresión respiratoria e hipotensión.

Farmacocinética. El paraldehído por vía oral es rápidamente absorbido. A dosis hipnóticas el 70 u 80% es metabolizado en el hígado y la dosis restante es excretada por la espiración o excretada en la orina. En la insuficiencia hepática, el rango de eliminación es lento y la proporción exhalada se aumenta.

La droga atraviesa rápidamente la barrera placentaria. Alguna demora en el inicio de los movimientos de respiración es observada en el neonato, después de la administración del paraldehído a la madre durante el trabajo de parto.

Efectos desfavorables y envenenamiento. El paraldehído tiene un fuerte y aromático olor y un sabor desagradable. Por vía oral irrita la garganta y el estómago, y por vía intramuscular o subcutáneamente puede causar necrosis e incluso daño en la conducción nerviosa; por vía intravenosa puede causar cianosis, tos e hipotensión.

Los efectos adversos y la intoxicación con paraldehído son poco comunes sólo porque su uso ha sido proscrito a pacientes hospitalizados. La dosis letal es difícil de determinar, pero las muertes se han producido a partir de los 25 grs.

Generalmente, los pacientes envenenados con paraldehído rápidamente manifiestan dificultad en los movimientos respiratorios, posiblemente debido al efecto nocivo del paraldehído o por su metabolismo en pulmón, y en algunos casos debido posiblemente a la acidosis. En casos de envenenamiento agudo severo por el paraldehído han sido observados: acidosis, sangrados gástricos, irritabilidad muscular, azotemia, oliguria, albuminuria, leucocitosis, cambios adiposos en el hígado y el riñón que pueden provocar hepatitis tóxica y nefrosis, hemorragias pulmonares, edema y dilatación ventricular derecha.

La intoxicación crónica del paraldehído presenta tolerancia y dependencia. El adicto al paraldehído puede relacionarse con la droga cuando ésta es usada en el tratamiento del alcoholismo y sorpresivamente (en vista de su olor y sabor desagradables) preferirlo al alcohol. La adicción al paraldehído se asemeja a la alcohólica y la abstinencia puede provocar *delirium tremens* y alucinaciones intensas.

Usos terapéuticos. El paraldehído ha sido usado principalmente para el tratamiento del síndrome de abstinencia y otros estados psiquiátricos caracterizados por excitación; para el tratamiento de emergencia de los episodios convulsivos provocados por tétanos, eclampsia, *status epilepticus* y envenenamiento por drogas convulsivas; y para anestesia basal y obstétrica. El uso más persistente de esta sustancia ha sido en el tratamiento del *delirium tremens*.

Las dosis hipnóticas se muestran en la Tabla I (17).

Glutetimida

La glutetimida es la 3 etil 3-Fenil 2,6-Piperidinediona. El uso continuo de esta sustancia como sedante-hipnótico es poco recomendable ya que provoca adicción fácilmente y los síntomas del síndrome de abstinencia son parecidos a los de los barbitúricos.

Acciones farmacológicas. La farmacología de la glutetimida es similar a la de los barbitúricos en cuanto a su efecto inductor hipnótico, presentando también poca selectividad de acción a los efectos analgésicos, antitúxicos o anticonvulsivantes y a los efectos sobre los patrones EEG y la supresión del SMOR. Las dosis que afectan el SMOR no alteran el número de despertares durante la noche, ni el tiempo total de sueño. A dosis de 125 mg protege contra el mareo de traslación durante 3 ó 4 h. Este fármaco tiene una importante actividad anticolinérgica que se manifiesta en el iris, sobre la secreción salival y la motilidad gastrointestinal.

Absorción y distribución. La glutetimida se absorbe irregularmente a lo largo del tracto gastrointestinal. Atraviesa la barrera placentaria y probablemente se excreta por la leche materna. El 50% de este fármaco se une a proteínas plasmáticas, la mayoría es metabolizada por el hígado y menos del 2% de una dosis usual se elimina sin cambio por la orina.

La glutetimida estimula el sistema microsomal hepático. En los animales la glutetimida aumenta la actividad de la Delta-ala-sintetasa, así como el metabolismo de los barbitúricos y otros fármacos y es posible que esto mismo ocurra en el hombre. La glutetimida está contraindicada en pacientes con porfiria intermitente.

Efectos adversos. A dosis terapéuticas los efectos tóxicos son raros y si se presentan, consisten en excitación debido a un tipo de "cruda", visión borrosa, irritación gástrica y cefaleas. Rara vez se presentan erupciones cutáneas incluyendo la dermatitis exfoliativa. Pueden presentarse trombocitopenia, anemia aplásica y leucopenia.

Intoxicación aguda. La intoxicación puede ser producida por una sobredosis de glutetimida o por una combinación de glutetimida y otros depresores del SNC. Los síntomas de la intoxicación aguda son similares a los que se observan con los barbitúricos. La acción atropínica causa xerostomía, ileo paralítico, atonía de la vejiga urinaria, midriasis de larga duración e hiperpirexia que puede persistir durante horas aun cuando el paciente haya recobrado la conciencia. En algunos casos de envenenamiento por glutetimida pueden presentarse una serie de espasmos musculares tónicos, contracturas y convulsiones. Una dosis de 5 g es suficiente para producir intoxicación severa y la dosis letal se encuentra entre los 10 y 20 g.

Durante la intoxicación y una vez que se conoce que las concentraciones plasmáticas del fármaco van disminuyendo, se puede observar en algunos casos un aumento rápido y secundario de las concentraciones plasmáticas

que pueden deberse a un aumento en la absorción a partir del tracto gastrointestinal. Es importante pues considerar esto cuando se use algún tipo de diálisis. Su eliminación se puede acelerar grandemente cuando se utiliza un hidrogel recubierto con carbón.

Uso crónico y abuso. El uso excesivo de la glutetimida produce tolerancia, dependencia física y psíquica. El síndrome de abstinencia incluye náusea, vómito, taquicardia, fiebre, espasmos musculares tónicos y convulsiones generalizadas. Catatonía y disquinesias pueden presentarse cuando los adictos suspenden el uso de la glutetimida combinada con un antihistamínico. Su uso crónico puede causar osteomalacia (17). Los preparados y dosis se encuentran en la Tabla I.

Metacualona

Las quinazolinas 2, 3, disustituidas poseen actividad hipnótica, de las cuales sólo la metacualona ha sido utilizada en la terapéutica.

Farmacodinamia. Aparte de las propiedades hipnóticas-sedantes, la metacualona posee propiedades anticonvulsivantes, antiespasmódicas, anestésicas locales y antihistamínicas. A dosis altas deprime en forma selectiva las vías polisinápticas de la médula espinal. La droga tiene también actividad antitusígena comparable a la de la codeína, pero carece de actividad analgésica. La metacualona muestra propiedades tranquilizantes, pero no está claro si éstas difieren de sus propiedades sedantes; sin embargo en personas adictas se han realizado estudios que sugieren un mecanismo distinto. La tolerancia se presenta para sus efectos conductuales, depresores y anticonvulsivantes. En dosis anestésicas, la metacualona ejerce una acción depresora sobre el miocardio, la cual representa la principal causa de hipotensión.

Los reportes de los efectos sobre las fases de sueño son contradictorios, observándose una supresión de las fases IV y de SMOR a excepción de cuando se utilizan dosis bajas (150 mg) con las que se ha reportado incremento de la fase de SMOR. Asimismo se han encontrado reportes variables de los efectos sobre la fase II, observándose una disminución en la latencia del sueño.

Absorción y metabolismo. En los humanos el 99% de la droga se absorbe en 2 h, observándose que del 70 al 90% se encuentra ligada a la albúmina. En un 99% es metabolizada por el sistema microsomal hepático, convirtiéndose en sus metabolitos más comunes: la 4-hidroxi y la N-oximetacualona, los cuales son excretados por la orina a diferencia de la 4-hidroximetacualona, la cual puede excretarse por la bilis. Puede presentarse asimismo un cierto grado de inducción enzimática en el sistema microsomal hepático.

Efectos colaterales, intoxicación y dependencia. Durante la sedación provocada por metacualona, se puede presentar fatiga y ocasionalmente mareos y torpeza manual. En dosis hipnóticas, se pueden presentar parestesias transitorias que anteceden al inicio del sueño. Pueden ocurrir asimismo parestesias persistentes y algunos otros signos de neuropatía periférica, los cuales pueden ser observables meses o años después del tratamiento. Ocasionalmente puede presentarse inquietud y ansiedad en lugar de la sedación y el sueño, así como sueño excesivo y sonambulismo. La "cruda" matutina es frecuente. Algunos efectos colaterales incluyen xerostomía, anorexia, náusea, vómito, diarrea, molestias epigástricas, sudoración, urticaria y exantemas. Raramente se desarrolla anemia aplásica aunque la relación con la metacualona no ha sido establecida. Cuando la droga se utiliza con el al-

cohol o con otros depresores del SNC, se puede presentar una severa depresión del SNC. La metacualona potencia los efectos de los IMAO y los antidepresivos tricíclicos, y con éstos o con las fenotiazinas se pueden presentar epistaxis e irregularidades menstruales.

Una sobredosis ligera generalmente causa excesiva depresión central, como la de los barbitúricos, pero la inquietud y la ansiedad pueden ocurrir en vez de la depresión. Con sobredosis severas se pueden presentar delirio, signos piramidales y convulsiones. En los cuadros comatosos la depresión cardiovascular y respiratoria suele ser menos grave que la observada con los barbitúricos. El coma se presenta con dosis de 2.4 g y la muerte con 8 g. El tratamiento de las intoxicaciones es sintomático.

TABLA I

VIDA MEDIA, FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS ORALES DE DROGAS SEDANTES—HIPNÓTICAS*

Nombre Genérico (nombre comercial)	Vida Media (horas)	Forma Farmacéutica (mg o mg/vol)	Dosis Orales para Adultos (mg)	
			Sedantes	Hipnóticas
Benzodiazepinas				
Bromazepam (Lectopam)	8—19		6—12; 3—4 x día	24 ^a
Clordiazepóxido (Librium)	7—28	C; 5, 10, 15	5—20; 3—4 x día	25
Diazepam (Valium)	20—90	T; 2, 5, 10	2—10; 2—4 x día	10
Flunitrazepam (Rohypnol)	10—20			1—2
Flurazepam (Dalmane)	24—100	C; 15, 30		15—30
Lorazepam (Ativan)	10—20	T; 1, 2	0.5—1; 2—3 x día	2—4
Nitrazepam (Mogadon)	18—34			5—10
Oxazepam (Serax)	3—21	C; 10, 15, 30 T; 15	10—15; 3—4 x día	10—30
Triazolam (Halción)	2.5 a 4.5	T; 0.25, 0.5	0.25—0.5; 2—3 x día	0.5—1
Barbitúricos				
Pentobarbital (Nembutal)	15—48	C; 50, 100	30; 2—4 x día	100
Fenobarbital (Luminal)	24—140	T; 15, 30, 60, 100	15—30; 2—3 x día	100—200
Talbutal (Lotusate)		T; 30, 50, 120	30; 2—3 x día	120
Misceláneos				
Hidrato de Cloral (Noctec)	4—9.5	C; 250, 500 S; 250/5, 500/5 800/5	250; 3 x día	500—2000
Etilclorovínol (Placidyl)	10—25	C; 100, 500, 750	100—200; 2—3 x día	500—1000
Glutetimida (Doriden)	5—22	C; 500 T; 125, 250, 500	125—250; 1—3 x día	250—500
Meprobramato (Equanil)	6—17	C.L.C.; 200—400 T; 200, 400, 600	400; 3—4 x día ó 400—800 C.L.C.; 1—2 x día	800
Metacualona (Sopor)	10—42	T; 75, 150, 300	75; 3—4 x día	150—300
Paraaldehído		C; 1000 L; 30	5—10 ml	10—30 ml
Triptofano (L-Triptofano)				1000—5000

* Modificado de Harvey, 1980 (14).

T = tabletas; C = cápsulas; S = suspensión; E = elixir;
C.L.C. = cápsulas de liberación controlada

La metacualona ha sido una de las drogas de mayor abuso, debido en parte al punto de vista popular de que causa actividad afrodisiaca y promueve las relaciones interpersonales. De hecho, muchos adictos mencionan que los efectos de la metacualona son similares a los de la heroína. El síndrome de abstinencia después de una suspensión abrupta de la droga se caracteriza por crisis convulsivas severas (17,21). Las dosis y preparaciones se encuentran en la Tabla I.

Triptofano

El L-triptofano es el precursor de la 5-HT (5-Hidroxitriptamina o serotonina) y a dosis de 1 a 5 g puede disminuir la latencia del sueño y prolongar la fase II; el 5-hidroxitriptofano a dosis de 100 a 200 mg tiene también efecto sobre el sueño. Bajo el tratamiento con estas sustancias se puede presentar supresión del SMOR.

La hipnosis provocada por estas sustancias presumiblemente es el resultado de un aumento de la 5-HT cerebral; neurotransmisor involucrado estrechamente en la organización del sueño no MOR.

Por otro lado, existe en la actualidad un gran interés en los efectos de estas sustancias para el tratamiento de ciertas entidades clínicas como la disquinesia tardía y la depresión (27).

Para fines prácticos se han enlistado en la Tabla I, los diferentes compuestos sedantes-hipnóticos, así como su vida media, sus formas farmacéuticas y las dosis orales, en adultos, tanto para el efecto sedante como hipnótico.

Finalmente, cabe mencionar que el manejo de los trastornos del sueño y particularmente de los insomnios queda incompleto si no se observan los siguientes lineamientos:

- 1) Debe mejorarse el ambiente en el que el paciente va a dormir.
- 2) Eliminarse las causas orgánicas del insomnio.
- 3) Elegirse un fármaco de acción breve o duradera según que el insomne tenga dificultad para conciliar el sueño o para permanecer dormido.
- 4) Deben considerarse las posibles interacciones medicamentosas.
- 5) Debe evaluarse la posibilidad de habituación al fármaco, evitarse el uso continuo de un fármaco por largo tiempo y destacar ante el paciente la importancia de evitar la dependencia, procediendo prudentemente con un sujeto que tenga antecedentes de abuso a fármacos.
- 6) Es mejor elegir un fármaco que trastorne menos el SMOR.
- 7) Debe considerarse la rapidez de acción de los fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Mecanismos y funciones del sueño normal. *Salud Mental* 1(4): 6-15, 1978.
2. MENDELSON WB, GILLIN JC, WYATT RJ: An introduction to sleep studies. En: *Human Sleep and its Disorders*. Mendelson, W. B., Gillin J. C. y Wyatt, R. J. (Eds.). Plenum Press, Nueva York, 1977. 1-2.
3. MOUNTCASTLE BV: Sleep, wakefulness, and the conscious state: Intrinsic regulatory mechanisms of the brain. En: *Medical Physiology*. Mountcastle, B. V. (Ed.). The C. V. Mosby Company. San Luis, Mo., 1974. 260-264.
4. CARPENTER MB: The cerebral cortex. En: *Core Text of Neuroanatomy*. The Williams & Wilkins Company (Eds.). Baltimore, MD. 1978. 311-313.
5. HAURI P: Age relationships. En: *The Sleep Disorders*. The UpJohn Company (Eds.). Kalamazoo, Michigan, 1977. 14-15.
6. JOUVET M, MICHEL F, COURJON J: Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C.R. Soc. Biol.*, 153:1024-1028, 1959.
7. JOUVET M, MOUNIER D: Effets des lésions de la formation réticulée pontique sur le sommeil du chat. *C. R. Soc. Biol.*, 154(12):2301-2305, 1960.
8. CALVO JM, CONTRERAS CM, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Fluctuaciones de la frecuencia cardíaca durante la fase MOR. XVI Congreso de Ciencias Fisiológicas. *Bol. Estud. Med. Biol. Méx.* (Resumen). 28:93, 1976.
9. JOUVET M: Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol. Rev.* 47(2):117-177, 1967.
10. JOUVET M, DELORME F: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol.* (Paris), 154:895-899, 1965.
11. MONNIER M, GAILLARD JM: Biochemical regulation of sleep. *Experientia* 36(1):21-24, 1980.
12. TAKAHASHI Y: Growth hormone secretion related to the sleep and waking rhythm. En: *The Functions of Sleep*. Drucker-Colin, R., Shkurovich, M. y Serman, M. B. (Eds.). Academic Press Inc., Nueva York. 1979. 113-145.
13. TISSOT R: Récepteurs à opiacés et sommeil. *Neuropsychobiology*, 6:170-179, 1980.
14. ALVAREZ-RUEDA JM, NARANJO-RODRIGUEZ E, ROJAS-RAMIREZ JA, LUJAN M, RODRIGUEZ R: Sleep-wake cycle under the influences of opiates and their antagonists perfused within the brain of the cat. En: *Sleep Research*, Vol. 9. Ed. por Chase, M. H., Kripke, D. F. and Walter, P. L. University of California, Los Angeles, U.S.A. 1980. 63.
15. ASSOCIATION OF SLEEP DISORDERS CENTERS. Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, 1a. edición, preparada por The Sleep Disorders Classification Committee. H. P. Roffwarg, Chairman, *Sleep* 2:1-137, 1979.
16. JOVANOVIC UJ: Sleep disturbances in neuropsychiatric patients. *Waking and Sleeping* 1:67-88, 1976.
17. HARVEY CS: Hipnotics and Sedatives. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6a. edición. Goodman Gilman, A., Goodman, L. S., Gilman, A. (Eds.). MacMillan Publishing Co., Inc., Nueva York, 1980. 339-375.
18. SALOMON CH: Bref rappel de l'histoire des hypnotiques. *Nouv. Presse Med.* 8(31):2511-2512, 1979.
19. PEREZ-RINCON H: Clasificación e indicaciones generales de las drogas con acción sobre la mente. *Semana Médica de México* XCVI(4):79-89, 1979.

20. PROCEEDINGS OF THE 1st INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BENZODIAZEPINES IN RIO DE JANEIRO, 28-30 septiembre, 1979. En: *Benzodiazepines Today and Tomorrow*. Priest, R. G., Vianna Filho, V., Amrein, R., Skreta, M. (Eds.). MTP Press Limited. Lancaster, Inglaterra, 1980. 293.
21. HIRSHKOWITZ M, THORNBY JI, KARACAN I: Sleep Pharmacology and Automated EEG Analysis. *Psychiat. Ann.* 9(10):510-520, 1979.
22. NEW PERSPECTIVES IN BENZODIAZEPINE THERAPY-INTERNATIONAL SYMPOSIUM. Heidelberg, 1979. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 30(1):849-915, 1980.
23. TYRER P: Dependence on Benzodiazepines. *Brit. J. Psychiat.* 137:576-577, 1980.
24. WILLOW M, JOHNSTON AR: Enhancement of gaba binding by pentobarbitone. *Neurosci. Lett.* 18:323-327. 1980.
25. SCHULZ DW, MACDONALD RL: Barbiturate enhancement of gaba-mediated inhibition and activation of chloride ion conductance: Correlation with anticonvulsant and anesthetic actions. *Brain Res.* 209:177-188, 1981.
26. TANG M, AHRENDSEN K, FALK JL: Barbiturate dependence and drug preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 14(3):405-408, 1981.
27. OSWALD I: Drugs and Sleep. *Pharmacol. Rev.* 20(4):273-303, 1968.