

# La neurobiología del sueño en animales experimentales y en el hombre

José María Calvo\*

## Summary

Sleep is a long-term regulated physiological stage that cyclically alternates with wakefulness. From a polygraphic point of view two main sleep stages can be classified: the slow wave sleep (SWS) and the rapid eye movement (REM) sleep. Several functions have been proposed for the SWS and REM sleep, but the brain mechanisms responsible of these sleep stages still have to be well documented for supporting the proposed functions. Conversely, sleep can be pharmacologically modified or disrupted by neurological and psychiatric disorders, however, how they affect the sleep mechanisms is still not well determined. Thus, our studies conducted on experimental animals have been devoted to the analysis of sleep mechanisms, and to find out the sleep changes produced by neurological disorders such as the temporal lobe epilepsy. Also we have carried out pharmacological studies on healthy human subjects, analyzing the effect of various hypnotic agents on sleep and the psychomotor performance on the following day of drug administration. We have also studied the sleep organization of patients suffering from a temporal lobe epilepsy accompanied of psychiatric disorders.

Our animal studies show that some regions of the limbic system are phasically activated during REM sleep, and limbic system may ease the onset of this sleep stage. Our studies also prove that REM sleep produces a significant delay of epileptogenesis, and that epileptic discharges provoke only a circadian shift of the REM sleep stage. Human sleep studies on healthy volunteers show that various benzodiazepines reduce the sleep latency, enhance the SWS-2 percentage and occasionally reduce the percentage of REM sleep. These pharmacological agents also produce enhancement of the reaction time and time estimating in the morning following their administration. Sleep studies on patients with temporal lobe epilepsy and psychiatric disorders strongly suggest that in these patients the sleep organization is not importantly modified. We also observed that in these patients the elements triggering the *deja vu* phenomena occasionally coincide with the contents of their dreams.

## Resumen

El sueño ocurre de manera cíclica, alternado con el estado de vigilia; es un estado fisiológico que está regulado a largo plazo. Poligráficamente se distinguen dos estados principales del sueño: el sueño de ondas lentas (SOL) y el sueño con movimientos oculares rápidos REM (del inglés *rapid eye movements*). Se han propuesto varias funciones para el SOL y el REM, pero aún no se conocen con precisión los mecanismos cerebrales que puedan apoyar las funciones propuestas. Por otra parte, el sueño puede modificarse por el uso de fármacos, o bien, puede afectarse por trastornos neu-

rológicos y psiquiátricos, pero no ha sido bien determinado cómo pueden alterar los mecanismos y funciones del sueño. Por lo anterior, en nuestros laboratorios hemos desarrollado líneas de investigación en animales experimentales, dirigidas al estudio de los mecanismos del sueño y a la influencia de trastornos neurológicos, como la epilepsia, sobre la organización temporal de las diferentes fases del sueño. También hemos analizado la propensión a la aparición de crisis epilépticas según las fases del sueño. En el ser humano hemos probado el efecto de diferentes fármacos hipnóticos sobre el sueño normal y su efecto residual sobre la ejecución psicomotora. Otro aspecto que hemos estudiado es el efecto de algunos fármacos sobre trastornos del sueño, como la narcolepsia y el insomnio. Asimismo, hemos analizado el sueño de pacientes epilépticos que además presentan una sintomatología psiquiátrica.

En animales de experimentación encontramos que algunas regiones del sistema límbico son activadas durante el sueño REM y que el sistema límbico facilita la aparición de esta fase del sueño. También hemos encontrado que el sueño REM retrasa importantemente la epileptogénesis y que las crisis epilépticas solamente provocan el desfaseamiento circádico del sueño REM. Nuestros estudios en sujetos voluntarios sanos indican que varias benzodiazepinas acortan la latencia al sueño, producen un aumento de la fase 2 del SOL y, en ocasiones, disminuyen el sueño REM. Estos fármacos también provocan un aumento del tiempo de reacción y de la estimación del tiempo a la mañana siguiente de su administración. Los estudios del sueño en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, acompañada de trastornos psiquiátricos, han sido de gran utilidad para determinar la presencia de crisis epilépticas. Asimismo, estos estudios han mostrado que los pacientes no presentan alteraciones importantes en la organización del sueño. La exploración de los sueños de estos pacientes ha mostrado que hay una coincidencia entre los elementos que desencadenan los fenómenos de *deja vu* y el contenido manifiesto de sus ensoñaciones.

El sueño es un estado fisiológico que sucede de manera cíclica alternando con el estado de vigilia. Se caracteriza por un estado de inmovilidad conductual por la disminución de algunas funciones vegetativas y por la pérdida de la conciencia del entorno. Durante varios años, estos aspectos del sueño propiciaron que se le considerara un fenómeno pasivo, tal vez por la falta de alguna tecnología adecuada para explorar la actividad cerebral. Actualmente, sabemos que el sueño es un fenómeno activo, producto de la interacción de extensas redes neurales, sobre las que pueden influir diferentes neurotransmisores, sustancias peptídicas y algunas hormonas.

Con el análisis poligráfico del sueño se han distinguido dos estadios principales de éste, que también alternan de manera cíclica. Uno es el sueño de ondas lentas (SOL), caracterizado por ondas lentas elec-

\* Departamento de Cronobiología. División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, Tlalpan, 14370, México, D.F.

troencefalográficas, que a su vez se subdividen en cuatro fases. El otro estadio está caracterizado por la activación electroencefalográfica, la atonía de los músculos antigravitatorios y la aparición de salvas de movimientos oculares rápidos. A este estado del sueño se le denomina fase REM (del inglés *rapid eye movements*).

En estudios clínicos y experimentales se ha encontrado que el sueño es un estado regulado a largo plazo. Si privamos a un animal o a una persona del sueño por varias horas o días, cuando se le permite dormir nuevamente, la cantidad de sueño perdida tiende a recuperarse. El SOL se recupera en 50 %, el sueño REM de 60 a 70 %, y el número de movimientos oculares (MOR) del sueño REM se recupera hasta 90 %. Esto le confiere a ambas etapas del sueño y a los MOR, la característica de ser fenómenos necesarios para el cerebro. En otros estudios se ha demostrado que la privación del sueño provoca alteraciones que van desde un estado de irritabilidad y fallas de la memoria a corto plazo, hasta francos estados psicóticos. Estas alteraciones han llegado a proponer que una de las funciones del sueño es la de preservar el buen estado de salud mental durante el estado de vigilia.

Además de esta función se han propuesto otras particularmente para el sueño REM. Entre ellas se encuentra la de propiciar la consolidación de la memoria, el favorecer el desarrollo y la maduración cerebral y el evitar que el cerebro se convulsione. Sin embargo, todavía no se conocen con precisión los mecanismos cerebrales que originan el sueño, para apoyar sólidamente tales funciones. Por otra parte, el sueño puede afectarse por el uso de fármacos o por diversos trastornos neurológicos psiquiátricos, pero no se ha determinado cómo es que los fármacos o los trastornos cerebrales inciden sobre los mecanismos del sueño. En nuestros laboratorios llevamos a cabo investigaciones en animales experimentales para avanzar en el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos del sueño. Asimismo, hemos utilizado modelos animales de epilepsia para estudiar su aparición según las diferentes fases del sueño y su efecto sobre la organización de éstas.

También hemos desarrollado estudios en sujetos voluntarios sanos para valorar el efecto de los fármacos hipnóticos sobre el sueño y su efecto residual sobre la ejecución psicomotora. Además, hemos estudiado pacientes con trastornos epilépticos acompañados de una sintomatología psiquiátrica, para determinar las alteraciones del sueño que probablemente presenten, y analizar la evolución de estas alteraciones por medio de su tratamiento.

#### **Estudios sobre los mecanismos del sueño en los animales de experimentación**

Con el descubrimiento del sueño REM en el ser humano (1), también se descubrió que durante los MOR de esta etapa de sueño tienen lugar las ensoñaciones (14,15), que como el REM y los MOR, parecen ser fenómenos necesarios para el cerebro. Los sueños son involuntarios y se componen de episodios

de actividad mental incoherente e incongruente, acompañados de percepciones sensoriales de tipo alucinatorio, que nos evocan vivencias personales con tono emocional con una sensación de realidad. Hasta la fecha tenemos la descripción detallada de los componentes sensoriales, vegetativos, emocionales y mentales de las ensoñaciones, pero poco se ha investigado acerca de su integración cerebral, para determinar sus posibles funciones.

El hallazgo de que el sueño REM no es exclusivo del ser humano, sino que también lo presentan animales experimentales, como el gato (13,32), fue fundamental para el estudio de los mecanismos de esta fase del sueño. Más aún, varios autores han comprobado que el gato presenta episodios comparables a las ensoñaciones del ser humano. Haciendo una lesión en el *locus coeruleus* se evita la desaparición del tono muscular durante el sueño REM, y en estas condiciones, el gato puede deambular y desplegar conductas elaboradas de huida, ataque, depredatorias, etc, mientras que permanece con los ojos cerrados y sin responder a los estímulos sensoriales del medio ambiente. A esta serie de conductas se les ha denominado "conducta onírica" del gato (26-28,31,38,40). Estos fenómenos apoyan la validez de utilizar a esta especie animal como un modelo experimental para el análisis de la integración cerebral de los sueños.

El sueño REM se genera en amplias redes y núcleos neuronales de la región pontina del tallo cerebral. Algunos de estos núcleos pontinos, como la región parabraquial (PBL), el núcleo tegmental pedúnculo pontino (PPT) y el núcleo *laterodorsalis tegmenti* (LTD), generan unos potenciales de alto voltaje desde unos segundos antes de que se instale el sueño REM, y una vez instalado, estos potenciales aumentan su frecuencia de aparición. A su vez, estos potenciales se propagan desde su origen pontino hacia el cuerpo geniculado lateral y la corteza occipital del sistema visual, por lo que se les denominó potenciales ponto geniculo-occipitales (PGO). Los potenciales PGO también se propagan hacia el sistema auditivo, hacia diferentes núcleos talámicos y hacia el sistema oculomotor para provocar los MOR del sueño REM.

Con el fin de investigar el origen biológico de los componentes emocionales y de los fenómenos reminiscentes y alucinatorios de los sueños, en nuestro laboratorio analizamos los cambios que presentan las diferentes estructuras del sistema límbico en relación con los potenciales PGO y los MOR del sueño REM. Es bien sabido que en el sistema límbico se integran funciones relacionadas con la emoción y la memoria y, además, se ha demostrado que su estimulación eléctrica en el hombre, provoca fenómenos alucinatorios, compuestos de reminiscencias personales que provocan la sensación de estar soñando.

En un trabajo inicial (8) encontramos que los potenciales PGO se propagan desde la región pontina hacia el giro del cíngulo, el hipocampo y la amígdala del lóbulo temporal. En estas estructuras límbicas se pueden registrar potenciales bifásicos de alto voltaje, que aparecen con una latencia mayor a la de los potenciales PGO registrados en la vía visual. Estos resultados señalan que las estructuras límbicas estu-

diadas son activadas de manera intermitente por los potenciales PGO, lo que apoya la hipótesis de que en estas regiones se generan los componentes emocionales, reminiscentes y alucinatorios de las ensoñaciones. Por otro lado, estos resultados muestran por primera vez, que las estructuras involucradas en la consolidación de memoria, como la amígdala y el hipocampo, son activadas durante el sueño REM. Esto último, fortalece la hipótesis de que una función del sueño REM es la de favorecer la consolidación de la memoria.

La amígdala del lóbulo temporal tiene abundantes conexiones directas recíprocas con los núcleos pontinos generadores de los potenciales PGO, particularmente con la región PBL. Con el objeto de explorar la probable influencia de la amígdala sobre los potenciales PGO, analizamos el efecto de la estimulación eléctrica amigdalina durante el sueño REM sobre el número y el patrón de aparición de estos potenciales. Encontramos que diferentes modalidades de estimulación eléctrica amigdalina provocan el aumento significativo del número de salvas de potenciales PGO. Además, observamos un aumento del número y de la amplitud de los MOR del sueño REM (5). En otros experimentos observamos que la lesión electrolítica de la amígdala provoca, contrariamente, la disminución del número de potenciales PGO (6). Estos hallazgos indican que la amígdala ejerce una influencia facilitatoria sobre los potenciales PGO y los MOR y, además, apoyan la participación de la amígdala en los fenómenos emocionales de los sueños, ya que, en el hombre, los sueños con un contenido emocional intenso se acompañan de un número elevado de MOR de gran amplitud.

Para corroborar que los potenciales PGO producen la activación de la amígdala analizamos los cambios de la frecuencia de descarga de las neuronas de diferentes núcleos amigdalinos. Encontramos que particularmente las neuronas del núcleo amigdalino central aumentan su frecuencia durante la aparición de potenciales PGO y que algunas de estas neuronas incrementan sus descargas precediendo a dichos potenciales (3). Esto indica que la amígdala puede formar parte de las redes neuronales que facilitan la ocurrencia de los potenciales PGO y, por lo tanto, la inducción del sueño REM.

La acetilcolina desempeña un papel central en la instalación y mantenimiento de los episodios del sueño REM. Asimismo, los potenciales PGO forman parte de los mecanismos de instalación y mantenimiento del sueño REM y se ha propuesto que son de origen colinérgico. Para corroborar esta hipótesis, aplicamos microinyecciones de Carbacol (un colinomimético) en los cúmulos de las células colinérgicas de la región PBL y analizamos su efecto sobre los potenciales PGO y el porcentaje diario del sueño REM. Sorprendentemente encontramos que una simple microinyección de Carbacol (4 µg/0.25 µl de salina) en la región PBL, provoca la aparición ininterrumpida de potenciales PGO, independientes de los estados de sueño, durante 2 o 3 días (12), y que este fenómeno siempre va seguido del aumento significativo del sueño REM durante los siguientes 6 u 8 días (7). Estos resultados indican que las células colinérgicas o colinoceptivas

de la región PBL desempeñan un papel primordial en la generación de potenciales PGO y en la inducción del sueño REM.

Debido a las relaciones anatómicas y fisiológicas entre la amígdala y la región PBL, recientemente hemos explorado el efecto de microinyecciones de Carbacol en diferentes grupos amigdalinos, sobre la tasa diaria del sueño REM. Encontramos que también una simple microinyección de Carbacol (4 µg/0.25 µl o 8 µg/0.5 µl), aplicada en el núcleo central de la amígdala que contiene las células colinérgicas, provoca el aumento significativo tanto del sueño REM como de los episodios de sueño que lo preceden, donde comienzan a aparecer los potenciales PGO (3). Esto reafirma el papel facilitatorio que ejerce la amígdala sobre los mecanismos de inducción del sueño REM, y señala que esta facilitación la ejerce a través de su núcleo central mediante un mecanismo colinérgico.

Además de apoyar el papel de la amígdala y de la región PBL en la instalación del REM, los efectos observados con el Carbacol señalan otro fenómeno importante. El incremento duradero (de 6 a 8 días) del sueño REM no puede explicarse por un efecto directo del Carbacol, ya que su tiempo promedio de acción farmacológica es de 8 minutos. Por lo tanto, este efecto debe ser provocado por cambios duraderos del metabolismo neuronal, por medio de modificaciones de segundos mensajeros (proteínas, enzimas y calcio) que responden a señales provenientes de los receptores muscarínicos. Estos hallazgos muestran, por primera vez, que la aplicación tópica de una dosis "mínima", en este caso de un colinomimético, puede provocar un cambio plástico duradero de un estado cerebral, que involucra a amplios circuitos cerebrales. El determinar la causa de estos cambios es materia de nuestras futuras investigaciones.

### **Estudios sobre la relación entre el sueño y la epilepsia en animales de experimentación**

#### *Influencia de las fases del sueño sobre la actividad epiléptica*

Estas investigaciones se iniciaron a partir de un estudio de Fernández-Guardiola y col., (17) en el que se descubrió la aparición de signos poligráficos del sueño REM (atonía muscular y MOR) durante la extinción de las crisis convulsivas generalizadas. Estos autores postularon la hipótesis de que las regiones de la formación reticular, encargadas de generar al sueño REM, también pueden participar en la inhibición de la actividad convulsiva. Varias investigaciones apoyan esta hipótesis, ya que las crisis epilépticas generalizadas no ocurren durante el sueño REM (41), y las crisis focales que aún pueden ocurrir, son abolidas durante los MOR de esta fase del sueño (37).

Con el propósito de investigar si el sueño REM también inhibe el proceso de la epileptogénesis, utilizamos el proceso del *kindling* amigdalino, que es un modelo experimental de epilepsia (25) en el que la estimulación eléctrica amigdalina a intervalos fijos (24 horas), provoca postdescargas epilépticas focales que

se propagan progresivamente hacia los hemisferios ipsilateral y contralateral, para culminar en crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, aproximadamente en 20 a 22 días.

Al desarrollar el *kindling* aplicando los estímulos amigdalinos durante una salva de potenciales PGO del sueño del REM encontramos un retraso significativo de este proceso. En comparación con el estado de vigilia, las postdescargas amigdalinas durante el REM fueron más cortas, tardaron más días en propagarse hacia zonas corticales y también la aparición de la primera crisis convulsiva generalizada tuvo un retraso significativo ( $42 \pm 3$  días) (2,4). Todos estos resultados muestran que el sueño REM también ejerce una inhibición sobre la epileptogénesis. Podríamos pensar que los potenciales PGO juegan un papel importante en este fenómeno, pero queda por determinarse si otro componente de REM, sea electrofisiológico o neurohumoral, también interviene en el retraso de la epileptogénesis. Nuestras futuras investigaciones estarán dedicadas a determinar este punto.

En otra serie experimental en la que investigamos la posibilidad de generar crisis epilépticas por medio de la estimulación tipo *kindling* en el núcleo dorsal de la rafe, que es una estructura relacionada con la instalación del SOL y el sueño REM (11,16,29,30), encontramos que se pueden provocar descargas focales duraderas (30 a 40 minutos), pero que éstas no se propagan hacia otras regiones prosencefálicas y nunca culminan en crisis epilépticas generalizadas. Concomitantemente, estas postdescargas provocaron la disminución progresiva de la latencia al sueño REM y la disminución de la amplitud de los potenciales PGO durante 6 horas (19,20). Por una parte, la imposibilidad de inducir crisis generalizadas estimulando al rafe, refuerza la hipótesis de que las estructuras involucradas en la generación del sueño REM también pueden participar en la inhibición de las crisis epilépticas. Por otra parte, la disminución de la latencia al REM fortalece el papel del rafe en los mecanismos de inducción de esta fase del sueño. Por último, varios autores han propuesto al rafe como una compuerta para la aparición de los potenciales PGO. La disminución de la amplitud de estos potenciales, observada en nuestro estudio, apoya esta hipótesis.

Otro modelo experimental de epilepsia que se ha utilizado en nuestro laboratorio es la aplicación tópica de penicilina g-sódica (50 a 200 u.i./1  $\mu$ l salina) en la amígdala del lóbulo temporal del gato. La penicilina provoca la instalación de espigas epilépticas interictales, que progresivamente aumentan de frecuencia, se propagan hacia las cortezas prefrontales y después a la amígdala contralateral. Dependiendo de la dosis utilizada, estos cambios van seguidos de descargas generalizadas que pueden culminar en crisis convulsivas tónico-clónicas (23).

Al analizar la aparición de las espigas y las descargas penicilínicas según las diferentes fases del sueño, observamos que durante la vigilia muestra una frecuencia de 0.5 a 2 cps. Durante las etapas de SOL, las espigas aumentan de frecuencia (3 a 5 cps.) y, notablemente, desde el momento en que aparecen los potenciales PGO en los episodios de transición al

REM, las espigas disminuyen su frecuencia y siempre desaparecen con la instalación del sueño REM. Cuando termina un episodio de sueño REM reaparecen las espigas.

El análisis de la propagación de las espigas penicilínicas, mediante un sistema de mapeo cerebral, mostró que las espigas tienen una mayor propagación durante el SOL que durante la vigilia; en cambio, durante el sueño REM, las espigas que ocasionalmente aparecen están confinadas al foco primario (24,36). Estos hallazgos apoyan sólidamente el papel inhibitorio de los potenciales PGO sobre las descargas epilépticas. También muestran que la máxima inhibición de las descargas sucede durante el sueño REM, cuando los potenciales PGO aparecen con mayor frecuencia. Pero también es posible que otros fenómenos de esta fase del sueño contribuyan con la inhibición de las espigas. En nuestras futuras investigaciones trataremos de determinar qué componentes del sueño REM también pueden inhibir las descargas paroxísticas.

Todos los estudios mencionados apoyan la hipótesis de que una de las funciones del sueño REM es la de impedir que el cerebro se convulsione.

#### *Influencia de las crisis epilépticas sobre la organización del sueño*

Durante varios años se ha tendido a considerar a la epilepsia como un trastorno del sueño. Sin embargo hay varias discrepancias entre los estudios clínicos y los experimentales que ponen en duda tal idea.

Si una persona sufre una crisis convulsiva generalizada en las primeras horas de la noche, la latencia aumentará en el primer sueño REM y el porcentaje de esta fase disminuirá discretamente, pero el sueño de estas personas no mostrará alteraciones en las noches posteriores a la ocurrencia de la crisis. Por otro lado, las descargas epilépticas focales durante la noche pueden aumentar el porcentaje del SOL, y si son de origen temporal pueden, incluso, aumentar el porcentaje del sueño REM. Estos resultados y el hecho de que ningún paciente epiléptico se queje de ningún trastorno del sueño, contradicen la hipótesis de que la epilepsia constituye un trastorno del sueño.

En los estudios experimentales, en los que se ha analizado la organización del sueño después de una crisis convulsiva por electrochoque o durante el desarrollo del *kindling* amigdalino, se ha descrito que las crisis, focales o generalizadas provocan la disminución progresiva y permanente del SOL y del sueño REM. Pero en varios estudios recientes, incluyendo los nuestros, no se ha logrado corroborar estos resultados.

En un primer trabajo analizamos la organización del sueño de los gatos sometidos al *kindling* amigdalino durante el REM y no encontramos cambios significativos en la taza diaria de las fases del sueño y en la vigilia (4). Para corroborar estos resultados, comparamos los cambios del sueño provocados tanto por el *kindling* durante el REM, como por el *kindling* durante la vigilia, en los gatos que fueron registrados diariamente durante 8 horas. Nuestros resultados muestra-

ron que ni los gatos estimulados en la vigilia ni los estimulados en los REM, presentaron cambios significativos de la vigilia o del sueño. Pero pudimos observar que los episodios del sueño REM presentan un corrimiento en el tiempo, relacionado con el momento de la inducción de las crisis focales o generalizadas, es decir, que aparecían progresivamente más episodios de sueño REM antes de las crisis que después de éstas. Asimismo, observamos que si alguna fase del sueño o la vigilia aumentaba o disminuía, este cambio era compensado al día siguiente (9).

Para comprobar si el sueño REM sufre un corrimiento temporal en relación con la aparición de las crisis focales o generalizadas, analizamos la organización del sueño de gatos sometidos al *kindling* amigdalino mediante registros poligráficos diarios de 23 horas. En este estudio pudimos corroborar que ni la taza diaria de cada fase del sueño ni la vigilia se alteran por las crisis epilépticas. También comprobamos que el sueño REM presenta un corrimiento de acuerdo con el momento de las crisis (10).

Estos resultados también han sido corroborados utilizando el modelo de la epilepsia por la aplicación de focos penicilínicos en la amígdala. En este estudio también se llevaron a cabo registros diarios de sueño de 23 horas. Los resultados mostraron que al empezar las espigas y las descargas paroxísticas, la latencia del sueño REM se alarga, disminuyéndose en este periodo la cantidad por hora de esta fase del sueño. Pero hacia las últimas horas del registro, el porcentaje de sueño REM alcanza sus valores normales (24,36).

De los resultados de los de todos estos estudios podemos concluir que las crisis epilépticas pueden alterar la organización del sueño, pero los cambios que producen son de corta duración y de carácter transitorio.

#### **Estudios de sueño en sujetos voluntarios sanos: el efecto de los fármacos hipnóticos**

El uso de sustancias hipnóticas es cada día más frecuente y el número de fármacos comerciales es cada día mayor. Generalmente los hipnóticos tienen un efecto benéfico en las personas con problemas de insomnio. Los pacientes refieren que duermen mejor, pero esta valoración es subjetiva y frecuentemente está basada en el hecho de poder conciliar rápidamente el sueño o no haber despertado durante la noche. Pero el efecto de los hipnóticos sobre el sueño fisiológico de las personas sanas, ha sido poco analizado mediante métodos objetivos, como los estudios poligráficos del sueño.

Otro aspecto importante de los hipnóticos es el efecto residual desagradable que refieren tener los pacientes a la mañana siguiente de ingerirlos. Les cuesta trabajo despertar y no se sienten en condiciones de ejecutar las tareas motoras que requieren de una destreza y atención especial. Este aspecto ha recibido poca atención y ha sido poco explorado por métodos objetivos. En nuestro laboratorio hemos diseñado pruebas para la valoración fina de las tareas psicomotoras, como el tiempo de reacción y la estimación del tiem-

po, que son de utilidad para valorar los efectos residuales de los hipnóticos.

Por lo anterior, el objetivo de nuestros estudios ha sido evaluar los efectos inmediatos sobre el sueño, que provocan algunos hipnóticos como las benzodiazepinas, administradas de manera aguda y crónica, y los efectos residuales que afectan el desempeño psicomotor.

Las pruebas de desempeño psicomotor consisten en ejecutar una respuesta motora ante un destello luminoso que se presenta cada 10 segundos durante 8 minutos. De esta manera se obtienen medidas del tiempo de reacción (TR) en milisegundos. Posteriormente el individuo debe repetir durante 2 minutos el intervalo entre los destellos luminosos sin que éstos se produzcan, pudiéndose obtener medidas de la estimación del tiempo (ET) (22). En un trabajo inicial sobre los efectos a corto plazo de cuatro benzodiazepinas (alprazolam, 0.25 mg; lorazepam 1.0 mg; ketazolam 30 mg; diazepam 5 mg), observamos un incremento significativo del TR una hora después de que se administraron los fármacos. Este deterioro se acompañó de un aumento en dos variables psicomotoras: a) el número de respuestas omitidas, o fallas, de los sujetos ante los estímulos y b) el número de predicciones o respuestas anticipatorias a la aparición de los destellos luminosos. Paralelamente, la ET aumentó por la acción de las cuatro benzodiazepinas. El fármaco con efecto mayor y más prolongado sobre el TR fue el alprazolam, siguiéndole el lorazepam y el diazepam. Con ketazolam el efecto fue de corta duración, comparado con las otras drogas (21). Estos resultados fueron confirmados, posteriormente, mediante el estudio de 11 sujetos. Además, se observó una correlación positiva entre el TR y la ET (18).

En otro estudio analizamos los efectos sobre el sueño y los efectos residuales que producen las benzodiazepinas al administrarse durante una semana. Se analizó el efecto del alprazolam (0.25 mg), del lorazepam (1 mg) y del placebo. Ambas benzodiazepinas produjeron efectos residuales sobre la atención, incrementando significativamente los valores del TR y de la ET. Sin embargo, con excepción de una ligera pero significativa disminución de la fase 1 del sueño, provocada por el lorazepam, no se observaron otros cambios importantes en la organización del sueño. Este estudio permitió determinar que ambas sustancias produjeron efectos residuales diurnos sobre la atención, al aparecer de manera independiente de los efectos sobre el sueño (33).

Los estudios mencionados nos permitieron determinar las secuelas tempranas de las benzodiazepinas. Posteriormente analizamos los efectos residuales hasta 3 días después de suspendido el tratamiento de una semana. Para ello se probaron 3 dosis de alprazolam (0.125, 0.25 y 0.5 mg), comparadas con placebo, sobre el sueño nocturno y la atención diurna. Observamos una relación dosis-respuesta en el aumento de la fase 2 del sueño y en la disminución de la fase 4; sólo con la dosis alta disminuyó el porcentaje del sueño REM. Durante los tres días siguientes a la suspensión del tratamiento, se observó el aumento ("rebote") moderado de vigilia, con el subsecuente alar-

gamiento de la latencia de las fases 2 y 4 del sueño. En cuanto al TR, no se encontraron cambios significativos. También analizamos los efectos residuales tempranos y tardíos de otras 2 benzodiazepinas: el diazepam (5 mg) y el lorazepam (1 mg), sobre el sueño y la atención. Estas benzodiazepinas disminuyeron el tiempo total de las fases 1 y 4, además de incrementar la latencia del sueño REM. En los tres días subsiguientes a la suspensión del tratamiento, apreciamos un efecto residual significativo, ya que las fases 1 y 4 permanecieron disminuidas. A diferencia del lorazepam, los cambios en el perfil del sueño fueron más pronunciados y persistentes después del tratamiento con el diazepam.

Por otro lado, es importante señalar que la mayor parte de los ensayos psicofarmacológicos con drogas hipnóticas y sedantes consideran la preservación del sueño REM como una característica deseable de las drogas en estudio. Sin embargo, es bien sabido que las benzodiazepinas también disminuyen notablemente el sueño de ondas lentas, y las personas con sueño deficiente, es decir, con una reducción del SOL, también muestran un deterioro en su desempeño psicomotor diurno, lo que sugiere que el desorden en la organización del sueño nocturno puede deteriorar el desempeño psicomotor.

Para probar esta hipótesis llevamos a cabo la polisomnografía nocturna y las pruebas de desempeño psicomotor (TR y ET) en ausencia de fármacos. Encontramos que los sujetos más rápidos fueron más precisos en la ET que los sujetos lentos, quienes a su vez tuvieron una cantidad significativamente menor de las fases 3 y 4 del SOL. Estos resultados sugieren que el nivel de atención al despertar se relaciona con la cantidad de sueño delta durante la noche anterior (34). Estos hallazgos plantean la necesidad de verificar experimentalmente si los efectos residuales se producen directamente por las benzodiazepinas o son una consecuencia indirecta de las modificaciones que producen sobre el sueño nocturno.

También hemos podido determinar los efectos de las benzodiazepinas sobre otras variables cognoscitivas. Tal es el caso de la amnesia anterógrada y las alteraciones de la impulsividad-reflexibilidad provocadas por 10 mg de diazepam hasta 11 horas después de su administración oral (42).

Además de caracterizar los efectos de las benzodiazepinas, durante los últimos años hemos investigado el papel que desempeña el GABA en la organización del sueño. Se analizó el efecto de las dosis orales únicas de diversas sustancias, en cuyo mecanismo de acción interviene el receptor compuesto GABA<sub>A</sub>/benzodiazepinas. Los cambios polisomnográficos sugirieron que el sueño inducido farmacológicamente depende tanto de la estructura química de la droga como de la composición de la subunidad relacionada con el receptor. Esto plantea la necesidad de investigar si el GABA desencadena procesos neuronales que dan lugar al fenómeno del sueño, o bien, si participa como modulador en una vía final común que conduce al sueño (35).

En el curso de estas investigaciones también hemos podido detectar las diferencias del efecto de las

benzodiazepinas según el sexo. Actualmente estamos interesados en determinar los patrones de respuesta en muestras seleccionadas de mujeres voluntarias sanas. Estos estudios se extenderán para caracterizar la sensibilidad diferencial de las mujeres a estos compuestos en función de su ciclo menstrual.

### **Estudios del sueño en epilépticos de lóbulo temporal con trastornos psiquiátricos**

En los estudios de animales de experimentación hemos logrado resultados interesantes acerca de la influencia del sueño sobre la aparición o inhibición de las crisis convulsivas de origen temporal. También encontramos resultados que indican que estas crisis solamente modifican la organización del sueño de manera transitoria.

En otros estudios experimentales obtuvimos resultados que muestran la probable participación del sistema límbico en la integración de las ensoñaciones y en la inducción del sueño REM. Estos hallazgos nos han hecho considerar la necesidad de corroborar si estos fenómenos son extrapolables al ser humano. La epilepsia del lóbulo temporal es una patología muy cercana a los modelos animales utilizados.

Los estudios poligráficos del sueño en los epilépticos del lóbulo temporal ayudan a hacer el diagnóstico, pues debido a que se registra el sueño de los pacientes 3 días consecutivos durante 8 horas, hay más posibilidades de corroborar la presencia o ausencia de descargas paroxísticas. También han permitido determinar cuáles etapas del sueño son las que facilitan la aparición de las descargas. La mayoría de las descargas se presentan durante la fase 2 del SOL y, con menor frecuencia, durante las fases 3 y 4 del SOL. Solamente en 3 de 27 pacientes observamos la aparición de descargas focales durante el sueño REM y éstas no ocurrieron en presencia de los MOR de esta fase del sueño. Esto último apoya la influencia inhibitoria de sueño REM y de los MOR sobre las descargas paroxísticas.

Los resultados preliminares obtenidos hasta el momento, también indican que el porcentaje del SOL y de sueño REM de estos pacientes no disminuye mucho, lo cual está de acuerdo con los resultados encontrados en los animales. Hemos observado la fragmentación de las etapas del sueño en algunos casos, es decir, a diferencia de los sujetos voluntarios sanos, los pacientes epilépticos tienen un mayor número de etapas del SOL, pero falta definir si esto no se debe al régimen medicamentoso al que están sometidos. También exploramos en estos pacientes el contenido manifiesto de sus ensoñaciones durante el tercer día de registro polisomnográfico, con la finalidad de analizar la estructura mental de sus sueños y compararla con la de los sujetos voluntarios sanos. Los resultados obtenidos hasta la fecha muestran que los fenómenos alucinatorios, auditivos y visuales que padecen algunos pacientes, también se encuentran presentes en el contenido de sus ensoñaciones. Estos resultados coinciden con lo reportado por otros autores (39). Asimismo, observamos la coincidencia que hay entre los

elementos que desencadenan los fenómenos de "deja vu" y el contenido de los sueños de algunos pacientes. Por otro lado, las ensoñaciones tienen un tono emocional intenso y angustiante, y algunos elementos son semejantes de un paciente a otro. Estos resultados preliminares apoyan la idea de que la amígdala y el hipocampo, que se encuentran en el seno del lóbulo temporal, pueden participar en los componentes emocionales y alucinatorios de los sueños.

Nuestras investigaciones en animales de experimentación estarán dirigidas, por una parte, a determinar los factores humorales del sueño REM, que probablemente ejercen una influencia inhibitoria sobre la epileptogénesis y la epilepsia ya establecida. Esto implicará el uso de nuevas técnicas, como la microdiálisis en los gatos en preparación crónica.

Por otra parte, los trastornos afectivos frecuentemente aparecen junto con los trastornos del dormir, sin embargo, se ha explorado muy poco sobre la regulación del sueño por parte del sistema límbico. Por ello, nuestros estudios se dirigirán hacia la investiga-

ción de la participación de otras regiones límbicas en el control de la organización del sueño. En estas investigaciones se utilizarán registros unitarios de la actividad neuronal de estructuras límbicas y, concomitantemente, de estructuras pontinas generadoras de las diferentes etapas del sueño.

Los estudios en el ser humano estarán dirigidos a caracterizar los fármacos cuyo efecto hipnótico no afecte mucho el desempeño psicomotor. Se analizarán los fármacos que tengan un efecto conocido sobre las diferentes subunidades de los receptores al GABA. Esto también hará posible distinguir el papel de dichas subunidades en la inducción del sueño.

Por otra parte, se continuará explorando la organización del sueño y la estructura mental de las ensoñaciones en pacientes con trastornos alucinatorios (pacientes epilépticos del lóbulo temporal y pacientes esquizofrénicos), con la finalidad de poder establecer un substrato anatomofisiológico común para estos fenómenos.

## REFERENCIAS

- ANSERINSKY E, KLEITMAN N: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*, 118:273-274, 1953.
- CALVO JM: Amigdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. 1. Inhibitory influence of paradoxical sleep on kindling development. *Epilepsy Res*, 9:113-120, 1991.
- CALVO JM: El sistema límbico y el sueño. *Anales*. 4:47-55, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1993.
- CALVO JM, ALVARADO R, BRIONES R, PAZ C, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Amigdaloid kindling during rapid eye movement (REM) sleep in cats. *Neurosci Lett*, 29:255-259, 1982.
- CALVO JM, BADILLO S, MORALES-RAMIREZ M, PALACIOS-SALAS P: The role of temporal lobe amygdala in ponto-geniculo-occipital activity and sleep organization in cats. *Brain Res*, 403:22-30, 1987.
- CALVO JM, BADILLO S, PALACIOS-SALAS P: Participación del sistema límbico en la regulación de los fenómenos fáscicos del sueño paradójico. *Anales*. 101-109, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1988.
- CALVO JM, DATTA S, QUATTROCHI J, HOBSON JA: Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. 2. Delayed and prolonged increases in REM sleep. *Arch Ital Biol*, 130:285-301, 1992.
- CALVO JM, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Phasic activity of basolateral amygdala, cingulate gyrus, and hippocampus during REM sleep in the cat. *Sleep*, 7:202-210, 1984.
- CALVO JM, FERNANDEZ-MAS R: Amigdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. 2. Sleep organization changes produced by kindling development. *Epilepsy Res*, 9:175-183, 1991.
- CALVO JM, FERNANDEZ-MAS R: Transitory and short-duration changes of sleep organization provoked by amigdaloid kindling in the cat: A daily 23-hour sleep recording study. *Epilepsy Res*, 19:1-13, 1994.
- CESPUGLIO R, FARADJI H, GOMEZ ME, JOUVET M: Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep-waking cycle of semi-chronic prepared cats. *Neurosci Lett*, 24:133-138, 1981.
- DATTA S, CALVO JM, QUATTROCHI J, HOBSON JA: Cholinergic microstimulation of the peribrachial nucleus in the cat. 1. Immediate and prolonged increases in ponto-geniculo-occipital waves. *Arch Ital Biol*, 130:263-284, 1992.
- DEMENT WC: The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 10:291-296, 1958.
- DEMENT WC, KLEITMAN N: Cyclical variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 9:673-690, 1957.
- DEMENT WC, KLEITMAN N: The relation of eye movement during sleep to dream activity. *J Exp Psychol*, 53:339-346, 1957.
- EL KAFI B, CESPUGLIO R, LEGER L, MARINESCO S, JOUVET M: Is the nucleus raphe dorsalis a target for the peptides possessing hypnogenic properties. *Brain Res*, 637:211-221, 1994.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, AYALA F: Red nucleus fast activity and signs of paradoxical sleep appearing during the extinction of experimental seizures. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 30:547-555, 1971.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, AGUILAR-JIMENZ E: Evaluation and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man: Effects of psychotropic drugs. *Curr Therap Res*, 35:1000-1009, 1984.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, CALVO JM: Repetitive low-intensity electrical stimulation of cat's non-limbic brain structures: dorsal raphe nucleus kindling. En: Wada JA (ed) *Kindling 2*. Raven Press, Nueva York, 123-135, 1981.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, CALVO JM, BARRADAS JA, BARRAGAN LA: Effects of pharmacological manipulation on raphe nuclei kindling and sleep. En: Sterman MB, Passouant P, Shouse MN, (eds). *Sleep and Epilepsy*. Academic Press, Nueva York, 121-138, 1982.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, SALIN-PASCUAL RJ, AGUILAR-JIMENZ E: Valoración de los estados de atención y somnolencia mediante una prueba psicofisiológica de tiempo de reacción y estimación del tiempo en el ser humano: efectos de fármacos hipnóticos. *Compendium*, 3:55-63, 1983.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, LERDO DE TEJADA A, CONTRERAS CM, SALGADO A, AYALA F: Poligraphic study in man to differentiate sleep-inducing action of hypnotics. *Psychopharmacologia (Berl)*, 26:285-295, 1972.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A, MARTINEZ A, GUTIERREZ R, FERNANDEZ-MAS R: Amygdaline penicillin fo-

- cus repiculates and modulates electrical amygdaloid kindling in the cat. *Proc West Pharmacol Soc*, 43:219-222, 1991.
24. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, MARTINEZ A, FERNANDEZ-MAS R, GUTIERREZ R: Kindling-like effect of a penicillin-induced amygdaline epileptic focus during 23 h recordings in freely moving cats. *Soc Neurosci Abstr* 17:173, 1991.
  25. GODDARD GV, MICINTYRE DC, LEECH CK: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25:295-330, 1969.
  26. HENDRIKS JC, MORRISON AR, MANN GL: Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res*, 239:81-105, 1982.
  27. HENLEY K, MORRISON AR: Release of organized behavior during desynchronized sleep in cats with pontine lesion. *Psychophysiology*, 6:245, 1969.
  28. HENLEY K, MORRISON AR: A reevaluation of the effects of the pontine tegmentum and locus coeruleus on phenomena of paradoxical sleep in cat. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)*, 34:215-232, 1974.
  29. HOUDOUIN F, CESPUGLIO R, JOUVET M: Effects induced by the electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compounds and sleep parameters in the rat. *Brain Res*, 565:48-56, 1991.
  30. JOUVET M: Neuromédiateurs et facteurs hypnogènes. *Rev Neurol*, 140:389-400, 1984.
  31. JOUVET M, DELORME JF: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Soc Biol (Paris)*, 159:895-899, 1965.
  32. JOUVET M, MICHEL F: Correlations electromyographiques du sommeil chez le chat decortiqué et masencephalique chronique. *C R Soc Biol (Paris)*, 153:422-425, 1959.
  33. JURADO JL, FERNANDEZ-MAS R, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Effects of one week administration of two benzodiazepines on the sleep and early daytime performance of normal volunteers. *Psychopharmacology*, 99:91-93, 1989.
  34. JURADO JL, LUNA-VILLEGAS G, BUELA-CASAL G: Normal human subjects with slow reaction time and large time estimation after waking have diminished delta sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 73:124-128, 1989.
  35. LUNA-VILLEGAS G, VERA F, NAVARRO JF, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Effects of exogenous gabaergic modulation on nocturnal sleep. *J Sleep Res*, 3(S1):152, 1994.
  36. MARTINEZ A, FERNANDEZ-MAS R, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Efecto *kindling* producido por un foco epiléptico amigdalino inducido por penicilina, en preparaciones crónicas de gato. Estudio electroencefalográfico, polisomnográfico (registro de 24 horas) y mapeo cerebral. *Anales*. 5:121-128, Instituto Mexicano de Psiquiatría, 1994.
  37. MONTPLAISIR J, LAVARDIERE M, SAINT-HILAIRE JM: Sleep and focal epilepsy: contribution of depth recording. En: Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. Academic Press, Nueva York, 1982.
  38. MORRISON AR: Mechanisms underlying oneiric behavior release in REM sleep by pontine lesions in cats. *J Sleep Res*, 2:4-7, 1993.
  39. REAMI DO, SILVA DF, ALBURQUEQUE M, CAMPOS CJR: Dreams and epilepsy. *Epilepsia*, 32:51-53, 1991.
  40. SASTRE JP, JOUVET M: Le comportement onirique du chat. *Physiol Behav*, 22:279-280, 1979.
  41. SFORZA E, MONTAGNA P, RINALDI R, TINUPER P, CERULLO A, CIRIGNOTTA F, LUGARES E: Paroxysmal periodic motor attacks during sleep-clinical and polygraphic features. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 86:161-166, 1993.
  42. SIERRA JC, LUNA-VILLEGAS G, FERNANDEZ-GUARDIOLA A, BUELA-CASAL G: Efectos residuales de las benzodiazepinas. Acción del diazepam usado como hipnótico sobre la memoria y la impulsividad-reflexividad. *Vigilia-Sueño*, 2:7-16, 1993.