

Efecto de un derivado de la 1,5 benzodiazepina sobre el sueño

FRUCTUOSO AYALA-GUERRERO
LEONEL VARGAS-REYNA
JAVIER TABOADA
ROBERTO MARTÍNEZ
EDUARDO CORTÉS

El propósito de este trabajo fue analizar el efecto de un derivado de la benzodiazepina sobre el ciclo vigilia-sueño, que no había sido estudiado. Para este propósito, se le administraron a ratas Wistar 0.9 mg/kg de un derivado clorado de la beta lactama de 1,5 benzodiazepina por vía intraperitoneal, analizando su acción mediante diez horas de registro poligráfico continuo. Los resultados muestran que esta substancia disminuye el estado de vigilia e incrementan ligeramente el sueño lento y, de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$), el sueño paradójico. Asimismo, la latencia de la primera fase de sueño paradójico se reduce de manera importante. Estos hallazgos indican que la substancia, analizada bajo las condiciones experimentales descritas, facilita la inducción y el mantenimiento del sueño.

CLAVES: Sueño lento, sueño MOR, benzodiazepinas.

SUMMARY

The object of this investigation was to study the effect of a benzodiazepine upon the cycle wakefulness-sleep. Wistar rats received 0.9 mg/kg of the chlorated derivative of beta lactam 1,5 benzodiazepine intraperitoneally and the action was analyzed by means of continuous polygraphic registers for ten hours long. Results indicate that this substance decreases wakefulness and slightly increases slow wave sleep. Paradoxical sleep increases significantly ($p < 0.05$). Latency of the first phase of paradoxical sleep decreases considerably. These effects suggest that this compound favors sleep under present experimental conditions.

KEY WORDS: Slow-wave sleep, MOR-sleep, benzodiazepines.

Todos los autores: Instituto de Investigaciones Biomédicas e Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

Introducción

En la actualidad, las sustancias con propiedades hipnóticas son utilizadas en porcentajes relativamente elevados. Cuando una persona se queja de insomnio, inmediatamente se le aconseja la utilización de algún tipo de somnífero.

Esto es un grave error porque muchos pacientes que se quejan de falta de sueño, realmente no padecen insomnio como se demuestra cuando son evaluados en el laboratorio por medio de un estudio polisomnográfico. En otros, aunque son verdaderos insomnes, el origen de su padecimiento debe ser tratado por medios diferentes a la administración de hipnóticos. En muchos casos el origen del insomnio está relacionado con la sobreprescripción de hipnóticos.

Diversos estudios han demostrado que los diferentes tipos de hipnóticos ejercen su efecto siguiendo una tendencia similar, consistente en una reacción inicial satisfactoria que disminuye con el tiempo. Además, la mayoría de los pacientes exhibe un "rebote de insomnio" en el momento de suspender la administración del medicamento.^{1,2}

Las sustancias que se han utilizado como inductores del sueño son de estructura química diversa. Los barbitúricos, introducidos hace más de cincuenta años son considerados como prototipos de estos fármacos. Sin embargo, debido a efectos indeseables tales como habituación y dependencia física que producen, su uso ha ido decreciendo.

Actualmente el uso de las benzodiazepinas se ha generalizado porque ofrecen numerosas ventajas sobre los barbitúricos. Algunas de estas sustancias evitan los despertares continuos, acortan la latencia para el inicio del sueño e incrementan su duración, además de presentar baja toxicidad.³ No obstante lo anterior, también es un hecho conocido la manifestación de efectos colaterales perjudiciales.

Entre las benzodiazepinas más utilizadas en el humano, tanto por sus efectos hipnóticos como sedantes, se encuentran el flurazepam, el temazepam y el nitrazepam, que incrementan el tiempo total de sueño pero reducen la cantidad de sueño MOR. Además, En el gato las benzodiazepinas abolen completamente esta fase durante períodos que oscilan entre 5 y 18 hrs, dependiendo de la dosis administrada, y disminuyen la cantidad de sueño lento.

Para decidir qué sustancia prescribir a una persona que se queja de insomnio, es muy importante evaluar la sensación subjetiva de quien despierta después de que su sueño ha sido facilitado por la ingestión de un hipnótico. Una droga ideal sería aquella que produjera

sensación de bienestar y que no tuviera efectos colaterales indeseables, pero dicha sustancia todavía no ha sido descubierta a pesar de las numerosas investigaciones que se han llevado a cabo al respecto por diversos grupos de investigación.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto sobre el sueño de un derivado de la 1-5-benzodiazepina, que tiene fusionado un anillo de B-lactama, recientemente sintetizado.⁴

Material y métodos

Los experimentos se llevaron a cabo en 5 ratas raza Wistar, adultas, aparentemente sanas, del sexo masculino. Bajo anestesia general (pentobarbital sódico, 50 mg/kg ip), se implantaron epiduralmente dos pares de electrodos de acero inoxidable para registrar la actividad eléctrica de las regiones frontal y occipital del cerebro. La actividad ocular se registró por medio de electrodos colocados sobre el hueso supraorbitario; se procedió igual para registrar el EMG de los músculos de la nuca. Los animales se dejaron recuperar de la intervención quirúrgica por un período mínimo de una semana. Luego se colocaron en una cámara sonamortiguada a temperatura y luz constantes, con agua y comida *ad libitum*, para registrar su ciclo vigilia-sueño mediante un polígrafo Grass, modelo 111 D de 8 canales. Los registros se obtuvieron primero bajo condiciones normales durante 10 horas continuas (de las 9 a las 19 horas); posteriormente la sustancia en estudio se inyectó por vía intraperitoneal a dosis de 0.9 mg/kg, registrándose inmediatamente después de manera semejante a la descrita para las condiciones normales. Los registros se analizaron visualmente, identificándose las diferentes etapas del ciclo vigilia-sueño. El tiempo total de cada una de ellas se midió manualmente obteniendo así su duración promedio en condiciones control y bajo el efecto del fármaco administrado. Se aplicó la prueba de "t de Student" para obtener los grados de significancia de las diferencias observadas entre las dos condiciones de registro.

Resultados

El análisis de los datos mostró que la sustancia administrada indujo ligera disminución de la vigilia con incrementos en la cantidad tanto de sueño lento y en la de paradójico. El cuadro I integra el porcentaje de tiempo invertido por los animales en cada estado de vigilancia durante las 10 horas de registro, indicando que la vigilia se reduce en promedio de 38.74 a 34.20 por ciento. En cambio el sueño lento se incrementa de 50.58 a 54.48 por ciento y el sueño MOR de 10.65 a 11.29 por

Cuadro I

Porcentajes de tiempo invertido por los animales en cada estado de vigilancia durante las 10 horas de registro						
Animal	Vigilia		S L		MOR	
	Control-Experimental	Experimental	Control-Experimental	Experimental	Control-Experimental	Experimental
1	35.41	21.44	53.47	61.74	11.11	16.81
2	43.12	34.38	47.76	55.50	9.10	10.10
3	30.92	27.79	55.01	59.30	14.05	12.90
4	43.46	46.98	47.17	44.60	9.35	8.40
5	40.83	40.44	49.50	51.30	9.65	8.25
	$\bar{X} = 38.74$	$\bar{X} = 34.20$	$\bar{X} = 50.58$	$\bar{X} = 54.48$	$\bar{X} = 10.65$	$\bar{X} = 11.29$

Se observa una ligera disminución de la vigilia promedio y un aumento tanto de sueño lento (SL) como de MOR en los animales experimentales.

ciento. Este efecto, se muestra sobre todo en la segunda mitad del registro, es decir, en el período comprendido entre las 5 y las 10 horas después de la administración de la sustancia en estudio.

Al analizar el efecto de la sustancia en el transcurso del tiempo se observó un incremento estadísticamente significativo del sueño MOR ($P < 0.05$). El cuadro II integra la cantidad total de tiempo invertido por los animales en cada estado de vigilancia bajo el efecto del fármaco durante las cinco primeras horas de registro en comparación con las cinco últimas. Se observa que la cantidad de vigilia promedio se reduce de 113.54 a 91.48 minutos. Esta reducción en la vigilia, trae consigo un incremento del tiempo invertido en los dos estados de sueño, siendo más importante en el sueño MOR. En

promedio, el sueño lento aumentó de 161.92 a 164.67 minutos, mientras que el sueño MOR casi se duplicó, variando de 24.22 a 43.48 minutos.

Como se mencionó anteriormente, el tiempo total de sueño paradójico se incrementó significativamente. Sin embargo, esto no fue producto de alargamiento en la duración de las fases ya que, al comparar la duración promedio de la primera fase contra la última, no se encontraron diferencias significativas. Este hallazgo, se refuerza con la comparación entre la duración total de la primera y la última fase de sueño paradójico de los animales antes y después de recibir el fármaco pues se obtienen valores semejantes. En cambio, el número de fases sí mostró aumento importante, variando de 34 a 37 durante el período de registro (Cuadro III).

Cuadro II

Comparación del tiempo invertido en cada estado de vigilancia durante las cinco primeras horas del registro contra las cinco últimas, después de administrar la sustancia			
Animal	Vigilia (MIN)	SL (MIN)	MOR (MIN)
1	81.94 - 46.63	187.93 - 182.35	30.14 - 70.67
2	80.85 - 125.43	182.16 - 150.84	36.8 - 23.84
3	97.52 - 68.74	181.19 - 173.58	21.02 - 56.21
4	170.65 - 110.73	112.28 - 154.83	15.95 - 34.39
5	136.77 - 105.88	146.06 - 161.77	17.19 - 32.33
	$\bar{X} = 113.54$	$\bar{X} = 161.92$	$\bar{X} = 24.22$
	$\bar{X} = 91.48$	$\bar{X} = 164.67$	$\bar{X} = 43.48$

Se observa una mayor cantidad de tiempo invertido por los animales en las dos fases de sueño, concomitantemente con una menor cantidad de vigilia en las últimas cinco horas del registro.

Cuadro III

Frecuencia de las fases de sueño MOR durante las 10 horas del registro

Animal	Control	Experimental
1	38	48
2	19	42
3	41	39
4	38	24
5	36	32
	$\bar{X} = 34$	$\bar{X} = 37$

Obsérvese que en el animal medicado es el número de fases MOR es mayor.

El efecto de la sustancia sobre la latencia del sueño paradójico, es decir, el tiempo que tarda en aparecer la primera fase se encontró reducido de manera significativa, siendo de 81.41 minutos en condiciones control, y de 67.89 después de la inyección ($p < 0.05$).

Discusión

Existen numerosas comunicaciones que describen el efecto de las benzodiazepinas sobre los estados de vigilia. Se ha reportado que el diazepam y el nitrazepam inducen un incremento en la vigilia a expensas del sueño lento, pero particularmente del sueño paradójico, el cual es casi completamente inhibido durante un período que varía entre 6 y 18 horas después de la administración del fármaco.⁵ Algunos investigadores observan que en la rata también hay inhibición del sueño paradójico después de la inyección de diazepam.⁶ Mientras otros, mediante estudios en el humano reportan alteraciones de la fase de sueño paradójico producidas por la administración oral de 10 mg de nitrazepam, alteraciones consistentes en alargamiento de la latencia y reducción de la duración.⁷ Sin embargo, otro autor observó incremento significativo de esta fase inducido tanto por diazepam como con nitrazepam.⁸

Por otra parte, el derivado de la benzodiazepina utilizado en estos experimentos, muestra ser buen inductor del sueño, ya que produce reducción del estado de vigilia y aumento significativo del sueño paradójico, mientras que incrementa ligeramente el sueño lento. La latencia de la primera fase de sueño paradójico se redujo de 83 minutos en los registros control a 69 en los derivados bajo acción del fármaco. Se han descrito efectos similares después de la administración de flurazepam.³ En cambio, se indican latencias mayores de

200 minutos producidas por la administración de diazepam y nitrazepam.⁵

Además de que las benzodiazepinas actúan sobre la duración de los estados de vigilia que constituyen el ciclo sueño-vigilia, también producen disociación entre los patrones electroencefalográficos y los conductuales. En este contexto, algunos autores pusieron en evidencia que la administración de 10 mg/kg de diazepam en el gato inducía una actividad cerebral rápida característica del estado de vigilia en coincidencia con un estado conductual de sueño.⁹

Este mismo efecto fue observado en el humano después de la administración oral o intravenosa de nitrazepam y diazepam.¹⁰ Este tipo de disociación no fue observado en nuestros experimentos con la beta lactama de la 1-5, benzodiazepina.

La acción ejercida por esta sustancia, indica que es un consistente inductor de sueño cuando se administra intraperitonealmente y a dosis única. Sería recomendable analizar sus efectos a dosis repetidas administradas oralmente y llevar a cabo estudios adicionales con el propósito de valorar su posible utilización en humanos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Carla Archer Dubon su colaboración editorial.

Referencias

- Greenblatt DJ, Miller RR. Rational use of psychotropic drugs. *J Maine Med Assoc* 1974; 65: 192.
- Johns M W, Sleep and Hypnotic drugs. *Drugs* 1975; 9: 448.
- Mendelson WB, Martin J V, Perlis M. Wagner R. Sleep and benzodiazepine receptor sub-types. *J Neural Transm* 1987; 70: 329.
- Cortés E, Martínez R. Synthesis and mass spectral fragmentation of 2-methylthio-7-(p-R-phenyl)-8-phenoxy-4,5-benzo-3aza-2-nonem. 111 (1). *J Heterocyclic Chem* 1983; 20: 161.
- Lanoir J, Killman EK. Alteration in the sleep-wakefulness patterns by benzodiazepines in the cat. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 25: 530.
- Soulairac A, Cahan J, Gottesman C, Alano J. Neuropharmacological aspects of the action of hypnogenic substances on the central nervous system. En: Akert K, et al, (eds). *Sleep mechanisms. Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 1965; 18: 194.
- Lob H, Papy J J, Gastaut H. Action du Ro 4-5360 (Mogadon) sur le sommeil nocturne. (Etude polygraphique concernant plus particulièrement les phases de mouvements oculaires du sommeil). *Rev Neuroi* 1966; 115: 545.
- Tissot R. The effects of certain drugs on the sleep cycle in man. En: Akert K, et al, (eds). *Sleep mechanisms. Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 1965; 18: 175.
- Hernández-Peón R, Rojas-Ramírez J A, Flaherty J J, Mazzuchelli-O'Flaherty A L. An experimental study of anticonvulsive and relaxant actions of Valium. *Int J Neuropharmacol* 1964; 3: 405.
- Campan L, Espagno M TH. Note sur le diazépam en anesthésiologie. *Ann Anesth Franc* 1964; 5: 711.