

# Efecto de una beta lactama de 1.5 benzodiazepina sobre el sueño

FRUCTUOSO AYALA-GUERRERO\*  
LEONEL VARGAS-REYNA  
JAVIER TABOADA  
ROBERTO MARTINEZ  
EDUARDO CORTES

## Resumen

*Existen numerosas sustancias, de estructura química diversa que han sido utilizadas como inductoras de sueño. Sin embargo, debido a que producen efectos colaterales indeseables, constantemente son substituidas por fármacos de reciente creación. Este trabajo se llevó a cabo con el propósito de analizar el efecto sobre el sueño de una beta lactama de 1.5 benzodiazepina, administrada intraperitonealmente (0.9 mg/kg) a ratas wistar. Los resultados indican que esta sustancia incrementa de manera significativa, tanto al sueño lento como al paradójico a expensas de la vigilia. La latencia de la primera fase de sueño paradójico, se prolonga significativamente. Se concluye que esta sustancia facilita la presencia de sueño, manifestándose su acción durante un periodo relativamente largo.*

**PALABRAS CLAVE:** SUEÑO LENTO; SUEÑO MOR; BENZODIAZEPINAS

## Summary

*Various substances have been used as sleep inductors, but their use has declined, due to their undesirable side effects, and they have been replaced mainly by benzodiazepines. There currently exists a great variety of benzodiazepines with an increasing, clinical use, although they also present certain disadvantages.*

*The effect on sleep of the intraperitoneal administration (0.9 mg/kg) of 7-(p-cl-fenil)-8-fenoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem, was analysed in chronically implanted wistar rats. Results indicate that this substance decreases wakefulness and increases significantly slow-wave and paradoxical sleep. Latency of the first phase of paradoxical sleep show a tendency to increase. It is concluded that this substance has hypnogenic effects.*

**KEY WORDS:** SLOW WAVE SLEEP; MOR SLEEP; BENZODIAZEPINES

## Introducción

Cada vez más se incrementa el número de personas que padece problemas de insomnio. Esto ha dado origen a numerosas investigaciones encaminadas a encontrar alguna sustancia inductora de sueño.

Las sustancias que se han utilizado como inductoras del sueño son de estructura química diversa. Los barbitúricos, introducidos hace más de 50 años, son considerados como prototipos de estos fármacos. Sin embargo, debido a ciertos efectos indeseables, tales como la habituación y dependencia física, su uso ha ido decreciendo.<sup>1,2</sup>

\* Instituto de Investigaciones Biomédicas e Instituto de Química. UNAM. Ciudad Universitaria, México, D. F.

En la actualidad, se ha generalizado el uso de las benzodiazepinas, por ofrecer numerosas ventajas sobre los barbitúricos. La mayoría de las benzodiazepinas son fácilmente absorbidas por el tracto gastrointestinal, y no exhiben dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica. Estas sustancias ejercen su acción predominante sobre el sistema nervioso central, actuando sobre un receptor específico del sistema GABAérgico.<sup>3,4,5</sup> Las variaciones en los efectos específicos que producen las benzodiazepinas, dependen en gran parte de sus propiedades físico-químicas, especialmente de su liposolubilidad.<sup>6,7</sup> Esto da como resultado diferencias en la latencia para el inicio de sus efectos, así como en la intensidad y duración de los mismos.

Aunque todas las benzodiazepinas son estructuralmente semejantes, sus vías metabólicas difieren de manera considerable, esto da como resultado que en muchos casos los metabolitos resultantes son farmacológicamente activos, lo que representa una prolongación de los efectos, por lo que cuando se considera la farmacocinética de una benzodiazepina, es esencial tomar en cuenta no solamente al compuesto original, sino también a sus metabolitos activos, ya que el efecto clínico producido por la administración de una sustancia, es el resultado de la sumatoria de los efectos de la sustancia original y de metabolitos activos.<sup>8</sup>

Entre las benzodiazepinas más utilizadas por sus efectos hipnóticos sedantes se encuentran el flurazepam, temazepam y nitrazepam, las cuales incrementan el tiempo total de sueño, sin embargo, presentan el inconveniente de reducir la cantidad de sueño MOR. Además, producen sobredosificación, somnolencia y diferentes grados de ataxia.<sup>9,10</sup>

A pesar de que se han realizado numerosas investigaciones, actualmente no existe alguna sustancia que reúna las características adecuadas que se considera debe reunir un hipnótico eficaz, tales como: reducir la latencia del sueño, evitar los despertares continuos, aumentar la duración del sueño y exhibir nulos o mínimos efectos colaterales indeseables.<sup>11</sup>

El objetivo del presente trabajo es aportar información acerca de los efectos sobre el sueño de un derivado de la <sup>15</sup> benzodiazepina,<sup>12</sup> que no había sido probado con anterioridad.

## Material y métodos

Para llevar a cabo este estudio, se utilizaron cinco ratas adultas, aparentemente sanas, del sexo masculino, de la raza wistar. Bajo anestesia general (Pentobarbital sódico, 50 mg/kg i.p.), se implantaron epiduralmente dos pares

de electrodos de acero inoxidable para registrar la actividad eléctrica de la región frontal y occipital del cerebro (EEG). Además, se registró la actividad ocular (EOG) por medio de electrodos colocados sobre el hueso supraorbitario y otros más para registrar el electromiograma (EMG) de los músculos de la nuca.

Los animales se dejaron recuperar de la intervención quirúrgica por un período mínimo de una semana. Posteriormente, se colocaron en una cámara sono-amortiguada a temperatura y luz constantes con agua y comida *Ad libitum*, para llevar a cabo registros poligráficos durante su ciclo vigilia-sueño por medio de un electroencefalógrafo marca Grass, Modelo 111D de ocho canales a una velocidad constante de 33 mm/seg obteniéndose muestras a velocidades mayores. Los registros se obtuvieron bajo condiciones normales durante 10 horas continuas (de las nueve a las 19 horas). Al día siguiente, se inyectó por vía intraperitoneal 0.9 mg/kg de 7-(p-cl-fenil)-8-fenoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem, registrándose inmediatamente después durante otro período de 10 horas, nuevamente de las nueve a las 19 horas.

Los registros fueron analizados visualmente, identificándose las diferentes etapas del ciclo vigilia-sueño, las cuales se midieron manualmente. Como índice de los efectos farmacológicos, se obtuvieron las siguientes variables: a) latencia de la primera fase de sueño MOR; b) cantidad total de tiempo (y el porcentaje correspondiente) invertido por los animales en cada una de las etapas, durante todo el período de registro y c) frecuencia y duración promedio de la fase de sueño MOR.

Se aplicó la prueba de "t de Student" con el propósito de determinar si había o no, diferencias significativas entre las variables mencionadas, antes y después de la administración del fármaco.

## Resultados

Desde el punto de vista conductual, la administración del fármaco en estudio produjo cierta hiperactividad inicial, fenómeno que dio como resultado un retardo significativo en la aparición de la primera fase de sueño MOR; ya que en condiciones control la latencia de aparición de esta fase fue de 49.15 minutos, mientras que después de la administración del fármaco, este valor fue de 81.62 minutos. A pesar de que hubo un retardo inicial de sueño, el análisis de los datos obtenidos durante las 10 horas de registro, muestra que el fármaco utilizado favorece la presencia tanto de sueño lento como de MOR con una disminución concomitante de la vigilia. Esta acción, se instaló progresivamente, ya que durante las primeras cinco horas de estudio, predominó ligeramente la vigilia

(Cuadro I). Contrariamente, en la segunda mitad del registro (de la hora seis a la 10) la vigilia mostró una reducción significativa, mientras que el sueño lento y el MOR se incrementaron de manera importante (Cuadro II). El aumento significativo que mostró la cantidad de sueño MOR en la segunda mitad del registro, se debió a un incremento en su frecuencia de aparición. Al dividir el tiempo total invertido por los animales en sueño MOR durante las 10 horas del estudio entre el número de veces que se presentó esta fase, se obtuvo la duración promedio de la fase MOR, la cual fue de 1.88 minutos, bajo el efecto de la sustancia en estudio, en tanto que en condiciones control esta cifra fue de 2.16 minutos. Esta diferencia resultante entre las dos condiciones de registro no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, con respecto a la frecuencia, se observa que el promedio obtenido con los cinco animales, del número de fases de sueño MOR registradas durante las primeras cinco horas del registro fue de 13.4, mientras que la cantidad promedio obtenida en el transcurso de las cinco últimas horas de registro fue de 20.2. Esto representa un total de 33.6 fases registradas en la totalidad de las 10 horas de estudio. Esta cifra es significativamente mayor a la obtenida durante el mismo lapso en condiciones control que fue de 24.6 fases ( $p < 0.05$ ). Estos datos se ilustran en la figura 1.

En la figura 2, se expresa en porcentajes el tiempo invertido por los animales en cada estado de vigilia en el transcurso de todo el periodo de estudio. Es evidente que la sustancia en estudio produjo una reducción de la vigilia y un incremento de las dos fases de sueño.

**Cuadro I.** EFECTO DEL FÁRMACO DURANTE LAS CINCO PRIMERAS HORAS DE ESTUDIO. SE OBSERVA UN LIGERO AUMENTO DE LA VIGILIA Y DISMINUCIÓN NO SIGNIFICATIVA DE LAS DOS FASES DE SUEÑO, C, CONDICIONES CONTROL; E, CONDICIONES EXPERIMENTALES. LOS NÚMEROS EXPRESAN EL TIEMPO EN MINUTOS (PROMEDIO DE LOS CINCO ANIMALES).

	V	SL	MOR
C	151.21	122.27	23.01
E	85.24	166.39	43.44

**Cuadro II.** EFECTO DEL FÁRMACO DURANTE LAS ÚLTIMAS CINCO HORAS DE ESTUDIO. SE OBSERVA UN INCREMENTO SIGNIFICATIVO TANTO DE SUEÑO LENTO COMO DE MOR ( $p < 0.5$ ), CON UNA DISMINUCIÓN CONCOMITANTE DE LA VIGILIA. LAS LETRAS Y LOS NÚMEROS EXPRESAN LO MISMO QUE EN EL CUADRO I.

	V	SL	MOR
C	96.09	173.96	30.59
E	108.24	170.23	21.60

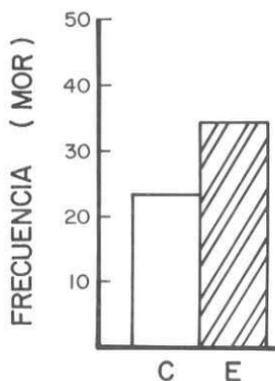


Fig. 1. Número de fases MOR observadas durante las diez horas de estudio. Note un mayor número de fases bajo el efecto del fármaco (E). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.5$ ). Las frecuencias representan el promedio de los cinco animales.

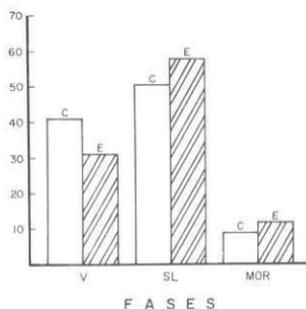


Fig. 2. Porcentajes de tiempo invertido por los animales en cada estado de vigilia. Se observa que el fármaco reduce el porcentaje de vigilia e incrementa el de las dos fases de sueño, C, condiciones control; E, condiciones experimentales. Los porcentajes representan el promedio de los cinco animales.

## Discusión

Entre las propiedades ideales que debe reunir un hipnótico, se pueden mencionar: rápida inducción del sueño, duración de sueño que no debe de exceder de ocho horas y ausencia de efectos colaterales. La búsqueda de un hipnótico ideal, ha dado origen a una vasta literatura que describe

el efecto ejercido por diversos derivados benzodiazepínicos sobre el sueño. Así por ejemplo, se ha reportado que el diazepam y el nitrazepam, inducen un incremento en la duración del estado de vigilia con una reducción de las dos fases de sueño, afectando de manera particular al sueño paradójico, el cual es inhibido casi totalmente durante un período de tiempo que varía entre seis y 18 horas después de la administración del fármaco.<sup>13</sup> Estudios realizados en la rata, han dado como resultado, también una inhibición de sueño paradójico después de la inyección de diazepam.<sup>14</sup> En tanto que en el humano, se observaron alteraciones del sueño paradójico después de la administración oral de 10 mg de nitrazepam. Estas alteraciones consistieron en un alargamiento en la latencia de aparición y una reducción de su duración.<sup>15</sup> Sin embargo, también se reportó un incremento significativo de esta fase inducido tanto por diazepam como nitrazepam.<sup>16</sup>

El derivado benzodiazepínico, utilizado en este trabajo experimental, produjo un incremento significativo de la latencia de aparición de la primera fase de sueño MOR, este efecto contrasta con el obtenido con otro derivado reportado anteriormente,<sup>17</sup> el cual produce una reducción de dicha latencia. Fuera de este efecto diferencial, la acción sobre el sueño ejercida por ambos compuestos benzodiazepínicos, es similar. Siendo los dos compuestos mencionados, químicamente semejantes, su efecto diferencial sobre el sueño, pudiera explicarse en base a las características farmacocinéticas particulares que les pueda conferir la presencia o carencia del cloro que forma parte de la molécula, de uno de ellos.

A pesar de que la sustancia utilizada en este trabajo experimental alarga la latencia de aparición de la primera fase de sueño MOR, se puede considerar que tiene un efecto notable sobre el sueño, ya que la cantidad tanto de sueño lento como de MOR se incrementan de manera significativa. Sin embargo, estos efectos se manifiestan de manera tardía, ya que como se mencionó en los resultados, el incremento significativo se presentó en la segunda mitad del registro. Esto posiblemente se deba a las propiedades físico-químicas del compuesto utilizado, que de alguna manera retarda el inicio de sus efectos, rebasando el período de tiempo de 10 horas utilizado en estos experimentos. Consecuentemente en el humano, cuyo período de sueño promedio es de alrededor de ocho horas podría originar al despertar a la mañana siguiente una marcada somnolencia y otros efectos colaterales indeseables tales como un deterioro de las funciones psicomotoras, las cuales requieren de un estado de alerta por parte de los sujetos, para que se lleven a cabo con toda precisión. Efectos similares ya han sido reportados con el uso de otras benzodiazepinas.<sup>6,18</sup>

De acuerdo a estos resultados, se puede concluir que esta sustancia a las dosis y vía de administración utilizadas favorece la presencia de sueño, sin embargo la duración de su efecto es relativamente prolongado. Sería conveniente analizar sus efectos a otras dosis y por administración oral, ya que estas variables pudieran modificar su acción de manera importante.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen a Carla Archer Dubon su colaboración editorial, así como la ayuda del técnico Elías Mora Pimentel.

#### Referencias

- Greenblatt DJ, Miller RR. Rational use of psychotropic drugs. *J Maine Med Assoc* 1974; 65: 192.
- Johns MW. Sleep and hypnotic drugs. *Drugs* 1975; 9: 448.
- Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: A review. *Anesthesiology* 1990; 72: 926.
- Haefely E. Benzodiazepine interactions with gaba receptors. *Neurosci Lett* 1984; 47: 201.
- Sweetnam P, Gallombardo P, Tallman J. Molecular aspects of benzodiazepine receptor function. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 641.
- Breimer DD, Jochemsen R, Von Albert HH. Pharmacokinetics of benzodiazepines: short-acting versus long-acting. *Drug Res* 1980; 30: 875.
- Gorenstein C, García TG, Gentil V. Consideraciones farmacocinéticas sobre hipnóticos benzodiazepínicos. *J Bras Psiq* 1985; 34: 229.
- Greenblatt DJ, Divoli M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinetics* 1983; 8: 233.
- Bond AJ, Lader MM. Residual effects of hypnotics. *Pharmacology* 1972; 25: 117.
- Bond AJ, Lader MM. The residual effects of flurazepam. *Psychopharmacology* 1973; 32: 223.
- Mendelson WB, Martin JV, 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-3-aza-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 hypogenic substances on the central nervous system. En: Aker K, et al (eds). *Sleep mechanisms. Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 1965; 18: 194.
- Lob H, Papy JJ, Gastaut H. Action du Ro 4-5360 (mogadon). Sur le sommeil nocturne. (Etude polygra-

- phique concernant plus particulièrement les phases de mouvements oculaires du sommeil). Rev Neurol 1966; 115: 545.
16. 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.
17. Ayala-Guerrero F, Vargas-Reyna L, Taboada J, Martínez R, Cortés E. Efecto sobre el sueño de un derivado de la 1,5 benzodiazepina. Gaceta Médica de México 1990; 126: 519.
18. Greenblatt DJ, Divoli M, Abernethy DR, Shader RI. Benzodiazepine hypnotics: Kinetic and therapeutic options. Sleep 1982; 5: 18.

## V CONGRESO DE ATENCION PRIMARIA A LA SALUD

### "La Atención Primaria a la Salud, uno de los pilares del Desarrollo Social"

Sede: Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Lugar: México, D. F.

Fecha límite de aceptación de trabajos: 15 de agosto de 1993

Cuota de inscripción por participante: N\$150.00, estudiantes con credencial N\$100.00

El evento cuenta con: Constancia de Asistencia y Memorias

#### Presidente:

- Dra. Georgina Velázquez Díaz, Coordinadora General del Programa IMSS-Solidaridad.
- Dr. José Manuel Alvarez Manilla, Presidente de la Academia Nacional de Atención Primaria a la Salud.

#### Subtemas:

- "Políticas Nacionales de Desarrollo y la Atención Primaria a la Salud"
- "Sistemas Locales de Salud"
- "Trabajo Organizado de la Comunidad"

#### Información detallada del evento:

Programa IMSS-Solidaridad

Dr. Velazco # 132, col. Doctores, C. P. 06720, México, D. F.  
Teléfonos: 761 46 46 y 578 21 31 extensiones 1001, 1003, 1028  
Fax: 578 26 61

Academia Nacional de Atención Primaria a la Salud

Edificio Técnico CISE-SUA Circuito exterior, Ciudad Universitaria  
C. P. 04510, Coyoacan, México, D. F.  
Teléfono: 622 87 13  
Fax: 550 18 01



# ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

## CONVOCATORIA CONCURSO NACIONAL DE OBRAS MEDICAS

Con el fin de estimular la creatividad en el campo científico y dar un reconocimiento a los alcances de la medicina en México, la Academia Nacional de Medicina, le invita a participar en su CONCURSO ANUAL DE OBRAS MEDICAS, de acuerdo con las siguientes BASES:

1.- Podrán participar todas las obras elaboradas por profesionistas de la medicina en la República Mexicana.

2.- Las obras presentadas deberán ser tema médico, de interés general.

3.- La recepción de las obras queda abierta desde el momento en que aparezca esta convocatoria y se cerrará el 25 de agosto de 1993.

4.- Los trabajos deberan ser originales e inéditos, entendiendose como inéditos aquellos que no hayan sido publicados en su totalidad.

5.- La presentación de las obras deberá tener las siguientes características.

5.1. Escritas a doble espacio; en hojas tamaño carta, por un sólo lado con márgenes de 3 cms. y por duplicado. La cuartilla frontal deberá contener el título de la obra.

5.2. En caso de que se incluya material de ilustración, éste deberá proporcionarse de la siguiente manera.

5.2.1. Todas las ilustraciones seran numeradas progresivamente (tamaño de cada ilustración 12 x 19 cms.).

5.2.2. Los pies de las figuras deberán presentarse en hojas independientes.

6.- Las obras deberán suscribirse con seudónimo. En sobre separado y adjunto al trabajo, se anexará el nombre, dirección y teléfono del autor responsable.

7.- El jurado estará formado por los miembros del Comité de Obras Médicas, de la propia Academia.

8.- El veredicto del jurado se hará publico el miércoles 20 de octubre de 1993. La entrega del premio se hará el miércoles 24 de noviembre de 1993 a las 20:00 horas, en sesión solemne de la Academia Nacional de Medicina.

9.- La obra triunfadora recibirá un Diploma y un premio de N\$ 5,000.00 Nuevos Pesos.

10.- La Academia Nacional de Medicina, promoverá la publicación de la obra premiada.

11.- Los originales que no hayan sido premiados, la Academia Nacional de Medicina a través del Comité de Obras Médicas mantendrá correspondencia con los autores que crea convenientes para futuras publicaciones.

Los trabajos se enviarán a:  
Academia Nacional de Medicina  
CONCURSO NACIONAL DE OBRAS MEDICAS  
Unidad de Congresos del Centro Medico Nacional  
Siglo XXI, Bloque B.  
Av. Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725 México, D.F.  
Tels. 578 2044 • 578 4271

**Victor M. Espinosa de los Reyes S.**  
Presidente

**Dr. Rubén Argüero Sánchez**  
Coordinador del Comité de Obras Médicas

**Dr. Miguel Tanimoto Weki**  
Secretario General