

EFFECTOS RESIDUALES DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA ATENCION EN HUMANOS

J. Carlos SIERRA, A. FERNANDEZ-GUARDIOLA*,
G. LUNA-VILLEGAS* y G. BUELA-CASAL

Facultad de Psicología. Universidad de Granada. España.

*Instituto Mexicano de Psiquiatría. México.

En este trabajo se presenta una revisión de los estudios más relevantes acerca de los efectos tempranos y tardíos que provoca en la atención el uso agudo y crónico de las benzodiazepinas. Se abordan diversos aspectos metodológicos de esta línea de investigación, así como los resultados a los que se ha llegado. A su vez, se describe una prueba poligráfica que ha demostrado su sensibilidad para detectar la acción de los fármacos hipnóticos en los seres humanos. El artículo aparece estructurado de la siguiente forma: en una primera parte se hacen unas reflexiones generales acerca de este campo de investigación; a continuación, se ven los efectos de estos fármacos sobre el rendimiento en pruebas atencionales, y por último, se muestran los efectos residuales sobre la actividad electroencefálica (EEG) y variables psicofisiológicas periféricas.

Palabras clave: Benzodiazepinas; Atención; Tiempo de reacción; Actividad electroencefálica (EEG).

Residual effects of benzodiazepines on attention. This paper reviews the most important studies which have dealt with the early and late effects on attention of acute and chronic benzodiazepines use. Different methodological aspects are approached and also the results obtained. The paper also describes a polygraphical trial that have proved it's sensibility to detect the action of hypnotic medicines in humans. The first part of the article consists of general reflections about this field of research. After that the effects of benzodiazepines on performance of vigilance task are pointed out. At last the residual effects on EEG activity and psychophysiological variable are shown.

Key words: Benzodiazepines; Sustained attention; Reaction time; EEG activity.

El inicio de la prescripción de sedantes-hipnóticos hay que situarlo a principios de siglo con el barbitol. Hasta mediados de la década de los cincuenta los barbitúricos constituyen el tratamiento farmacológico fundamental de la ansiedad y del insomnio. Pero, la utilización de estos medicamentos implicaba dos problemas graves; por un lado, el alto riesgo de adicción y, por otro, la posibilidad de muerte por sobredosis. Para tratar de

solucionar estos problemas y debido a la gran demanda que existía de estos productos surgen en el mercado los tranquilizantes menores. Es en este momento cuando aparecen el Librium (clordiazepóxido, 1960) y el Valium (diazepam, 1963). Estos dos medicamentos forman parte de la familia química denominada 1,4-benzodiazepinas. Desde entonces, se han sintetizado más de dos mil compuestos de los cuales se hallan en el mercado alrededor de treinta.

A principios de los años setenta estos medicamentos desplazan casi totalmente a otros que competían con ellos en el tratamiento de la ansiedad y del insomnio. Pronto se convirtieron en los medicamentos más frecuentemente prescritos en Occidente: del 10 al 20% de los adultos de varios países occidentales tomaban benzodiazepinas de forma regular (Lickey y Gordon, 1983). En 1975 la Food and Drug Administration de los Estados Unidos coloca a las benzodiazepinas en la lista de sustancias controladas, lo que lleva a un control en el consumo de este tipo de medicamentos. A pesar de ello, el número de prescripciones es muy elevado, y son frecuentes los programas para controlar este abuso; un ejemplo reciente es el que puso en marcha el Departamento de Salud del Estado de Nueva York (Schawartz y Blank, 1991). Se estima que unos 500 millones de seres humanos han usado alguna benzodiazepina al menos una vez, aunque lo más frecuente sea su uso prolongado (Lader, 1987). De hecho, el DSM III-R (American Psychiatric Association, 1987) establece unos criterios específicos para el diagnóstico de la dependencia de sedantes-hipnóticos debido al riesgo que corre un 2-3% de la población (Busto y Sellers, 1991). Ahora bien, estudios recientes muestran una tendencia a la reducción en el uso de estos medicamentos (Schmith, Grohmann, Muller-Oerlinghausen, Otto, Ruther y Wolf, 1989), aunque siguen estando en los primeros puestos de las listas de medicamentos prescritos.

Las mayores diferencias entre las distintas benzodiazepinas se encuentran en las características farmacocinéticas; así, se habla de benzodiazepinas de acción larga, benzodiazepinas de acción intermedia, benzodiazepinas de acción corta y, recientemente, se han introducido en el mercado las de acción ultracorta con el objetivo de eliminar los efectos residuales. La elección de una u otra está en función del efecto bus-

cado: ansiolítico, anticonvulsivo, miorrelajante o sedante-hipnótico. La tabla 1 recoge la clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas.

En términos generales, todas las benzodiazepinas, en mayor o en menor proporción, inducen efectos sedantes, es decir, reducen la atención mantenida y facilitan el sueño. Aunque, estas sustancias tienen una amplia gama de posibilidades en la práctica clínica, un elevado número de ellas se utiliza como inductores y/o mantenedores de sueño y como ansiolíticos. Al prescribir una benzodiazepina se busca aprovechar única y exclusivamente estas propiedades, y que no se produzcan efectos colaterales y residuales indeseables. Sin embargo, la realidad no es ésta; existen diversos informes que demuestran los efectos residuales negativos expresados por déficits en la vigilia (Nicholson y Stone, 1983; Jurado y Fernández-Guardiola, 1990). Wittemborn (1979) afirma que la velocidad de respuesta es una variable muy sensible a los efectos de las benzodiazepinas, pero también se ha encontrado un deterioro en el aprendizaje y en la memoria. Por otra parte, Hindmarch (1980) enumera efectos de estos fármacos en la función psicomotora, incluyendo el procesamiento sensorial, la integración central, las respuestas motoras y la coordinación sensorio-motora.

ASPECTOS GENERALES DE ESTOS ESTUDIOS

La literatura existente acerca de los efectos residuales de las benzodiazepinas en el rendimiento mostrado en tareas que requieren atención mantenida es numerosa, pero los datos no son concluyentes (Koelega, 1989). No está muy clara la validez metodológica de muchos trabajos (Johnson y Chernik, 1982), así como la magnitud de los efectos debido a la variedad de los sistemas de análisis y a la falta de control de variables como la edad, sexo y características

Fármaco	T 1/2 (h.)	Compuestos en plasma	Acción
Clobazam	15-25*	Clobazam Desmetilclobazam	Larga
Cloracepato	50-80*	Desmetildiacepam	Larga
Clordiacepóxido	28-64*	Clordiacepóxido Desmetilclordiacepóxido Demoxepan Desmetildiacepam	Larga
Cloxacolam	65*	Cloxacolam Clordesmetildiacepam	Larga
Diacepam	20-70*	Diacepam Desmetildiacepam Oxacepam Temacepam	Larga
Fluracepam	45-100*	N-desalquilfluracepam	Larga
Halacepam	60-75*	Desmetildiacepam	Larga
Medacepam	1-20*	Desmetildiacepam Diacepam Desmetilmedacepam Oxacepam Temacepam	Larga
Oxazolam	25-48*	Oxazolam Desmetildoacepam	Larga
Pinacepam	*	Desmetildiacepam	Larga
Pracepam	30-200*	Desmetildiacepam	Larga
Camacepam	21	Camacepam Temacepam	Intermedia
Clonacepam	18-31	Clonacepam	Intermedia
Estazolam	10-30	Estazolam	Intermedia
Flunitracepam	15-20*	Flunitracepam Desmetilflunitracepam	Intermedia
Nitracepam	18-38	Nitracepam	Intermedia
Alprazolam	6-16	Alprazolam	Corta
Bromacepam	11-17	Bromacepam	Intermedia-Corta
Clotiacepam	10-15	Clotiacepam Hidroxiclotiacepam Desmeticlotiacepam	Corta
Loracepam	10-20	Loracepam Oxacepam	Corta
Lormetacepam	10-20	Loracepam Oxacepam	Corta
Oxacepam	5-15	Oxacepam	Corta
Temacepam	6-10	Temacepam Oxacepam	Corta
Brotizolam	2-7	Brotizolam	Ultracorta
Midazolam	1-4	Midazolam	Ultracorta
Triazolam	3	Triazolam	Ultracorta

*Benzodiazepinas que presentan metabolitos activos.

Tabla 1. Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas. T 1/2 (h) = vida media en horas.

de la población estudiada. McNair (1973) revisó 101 estudios y llegó a la conclusión de que los resultados son ambiguos y difíciles de generalizar, y que los efectos del fármaco pueden depender de factores tales

como la personalidad y la motivación de los sujetos. Esto es ratificado más tarde por Wittenborg (1979). Hindmarch (1980) enumera hasta cincuenta medidas diferentes existentes en la literatura; Johnson y Cher-

nik (1982) destacan la distinta sensibilidad que tienen las diferentes medidas de rendimiento para detectar los efectos residuales de las benzodiacepinas.

Muestras de sujetos utilizadas.

Existe polémica en relación al tipo de sujetos a incluir en los experimentos. Algunos autores cuestionan la inclusión de sujetos normales (Linnoila, Erwin y Logue, 1980), mientras que otros consideran que los pacientes ansiosos e insomnes no son los más adecuados para incluir en estos estudios (Wittemborg, 1979); Nicholson (1984) argumenta la necesidad de utilizar sujetos de ambas poblaciones. Koelega (1989) después de una revisión de múltiples estudios concluye que las tareas de atención mantenida son sensibles en la detección de los efectos residuales de las benzodiacepinas en sujetos jóvenes sanos, incluso con dosis bajas; pero en sujetos usuarios de estas sustancias los resultados no están tan claros, entre otras cosas porque hay pocos estudios. Golombok, Moodley y Lader (1988) comparan un grupo de pacientes que está tomando benzodiacepinas (dosis terapéuticas diarias), un grupo que había dejado de tomarlas hacía seis meses y un grupo control; el uso de altas dosis durante largos periodos de tiempo estaba asociado a un deterioro del rendimiento en tareas de habilidad viso-espacial y atención mantenida.

En relación al sexo, Palva (1985) afirma que las mujeres son más vulnerables que los hombres a los efectos de las benzodiacepinas, por lo que no se pueden hacer generalizaciones de un sexo a otro. Con respecto a la edad, los estudios tampoco son concluyentes, pero parece que este factor afecta a la sensibilidad a las benzodiacepinas, aunque Hinrichs y Ghoneim (1987) plantean la posibilidad de que los sujetos de edad avanzada presenten un deterioro en el rendimiento debido a su edad más que a la sensibilidad a estos fármacos.

Farmacocinética de las benzodiacepinas y efectos sobre la atención.

La relación entre vida media y rendimiento está poco clara; así, por ejemplo, el nitracepam con una vida media de 18-38 horas produce un mayor deterioro en el rendimiento que el fluracepam, que con su metabolito activo tiene una vida media de 45-100 horas (Johnson y Chernick, 1982). Estos mismos resultados fueron encontrados anteriormente por Borland y Nicholson (1975); estos autores administraron 10 mg. de nitracepam y 30 mg. de fluracepam, y encontraron que el incremento en el tiempo de reacción persistía hasta 34 horas después de la administración del primer fármaco, mientras que en el caso del fluracepam persistía tan sólo hasta 16 horas después. Aquellas benzodiacepinas con una vida media menor a 24 horas tienen menos probabilidad de afectar al rendimiento (Nicholson, 1981). Sin embargo, se ha demostrado que las benzodiacepinas de acción corta o intermedia producen un deterioro en el rendimiento en las primeras horas del día siguiente a la ingesta (Seidel, Cohen, Wilson y Dement, 1985; Shader, Dreyfuss, Gerrein, Harmatz, Allison y Greenblatt, 1986; Jurado, Fernández-Mas y Fernández-Guardiola, 1989). Moskowitz, Linnoila y Roehrs (1990) encuentran en sujetos insomnes crónicos, después de catorce días de tratamiento, un menor deterioro en pruebas de rendimiento al tomar midazolam (benzodiacepina de acción ultracorta) que al usar fluracepam (benzodiacepina de acción larga). No obstante, la vida media de una benzodiacepina no está estrictamente relacionada con sus efectos psicotrópicos, porque los niveles en plasma no tienen porque reflejar la concentración de benzodiacepina ligada a sus receptores específicos en el sistema nervioso central. Aquí los resultados tampoco son muy consistentes: mientras De Gier, Hart, Nelemans y Bergman (1981) no encuentran una relación entre los niveles en

plasma del diacepam o su metabolito y el rendimiento en sujetos medicados, Ziegler, Ludwig y Klotz (1983) sí relacionan los niveles en plasma de una benzodiacepina de acción ultracorta (midazolam) con el rendimiento en pruebas de atención. Un buen predictor del deterioro en el rendimiento al día siguiente parece ser la dosis de fármaco ingerida, más que su vida media. Con altas dosis todos los hipnótico-sedantes producen un deterioro en el rendimiento al día siguiente. (Johnson y Spinweber, 1985).

En relación a la estructura química, Gudgeon y Hindmarch (1980) consideran que las 1,5-benzodiacepinas producen un menor deterioro en tareas de tiempo de reacción que las 1,4-benzodiacepinas.

Tipos de pruebas para evaluar la atención.

Hay que decir también que las benzodiacepinas pueden tener efectos distintos en las diferentes modalidades sensoriales (visual frente a auditiva), aunque los distintos autores no se ponen de acuerdo en cual de ellas es más sensible (McNair, 1973; Hindmarch, 1980; Johnson y Chernick, 1982).

En los estudios acerca de los efectos residuales de las benzodiacepinas se suelen utilizar tareas de atención mantenida realizadas en el laboratorio. Estas nos dan información acerca de la precisión y la velocidad de respuesta del sujeto, sin producirse una interferencia por la práctica o el aprendizaje. Este tipo de tareas incluye normalmente el porcentaje de detecciones correctas de estímulos, las respuestas falsas y el tiempo de reacción (Koelega, 1989).

Ahora bien, un problema que puede ocurrir es la disociación entre medidas psicofisiológicas, conductuales y subjetivas. Un aspecto controvertido es el incremento de la actividad beta en la actividad electroencefálica (EEG) como consecuencia de la ingesta de benzodiacepinas, asumiendo que este aumento refleja un incremento en la activación, aunque ciertos estudios han de-

mostrado un incremento de la actividad beta en estado de relajación, y un decremento en estados estresantes.

Johnson y Chernick (1982) revisaron 52 estudios que evaluaban el efecto en el rendimiento de diversas benzodiacepinas, tomadas antes de acostarse, después de haber pasado siete horas o más desde su ingesta. Las conclusiones a las que llegan son que la mayoría de los estudios utiliza jóvenes sanos, todos los hipnóticos producen a ciertas dosis un decremento en el rendimiento al día siguiente, se utilizan medidas psicomotoras del rendimiento, siendo unas pruebas más sensibles que otras, y que altas dosis muestran un deterioro más consistente que bajas dosis al compararlas con placebo. Estos mismos autores consideran que la velocidad de respuesta es el factor más sensible para detectar los efectos de las benzodiacepinas.

Koelega (1989) después de revisar 26 estudios que estudiaban el efecto de las benzodiacepinas sobre la atención mantenida concluye que este tipo de tareas constituye un buen instrumento de medida para ver los efectos adversos de las benzodiacepinas en el rendimiento, pero sólo en jóvenes sanos voluntarios, puesto que los resultados con pacientes no están claros, pues hay pocos estudios con sujetos a los que con más frecuencia se les prescriben estos medicamentos -mujeres con ansiedad o insomnio entre 40-60 años-, y que la población de pacientes es muy heterogénea: personas con alteraciones temporales del sueño debidas, por ejemplo, a vuelos transmeridionales, o estados transitorios de ansiedad que pueden ser comparados con usuarios crónicos normales; por otro lado, estarían aquellos sujetos que presentan trastornos de la conducta. No existe evidencia de que el deterioro en el rendimiento ocurrido bajo condiciones normales se incremente bajo el efecto de las benzodiacepinas.

Se puede decir que el estudio de los efectos de las benzodiacepinas sobre el rendimiento, y concretamente sobre la atención mantenida ha sido objeto de múltiples investigaciones y revisiones en la literatura, pero sin haber llegado a conclusiones definitivas.

EFFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE EL RENDIMIENTO EN PRUEBAS DE VIGILANCIA

A principios de los años setenta el equipo de Fernández-Guardiola describe una prueba poligráfica con la cual es posible discriminar la acción de los fármacos hipnóticos en los seres humanos. Esta prueba combina los informes subjetivos de los sujetos con pruebas conductuales y registros psicofisiológicos. Los sujetos dentro de una sala sonoamortiguada, acostados en una cama en posición supina con los ojos cerrados, deben mantener un estado de atención durante una hora, a lo largo de la cual tienen que responder a una serie de estímulos visuales, en forma de destellos luminosos de 10 milisegundos de duración, suministrados por una lámpara de fotoestimulación situada frente a la cara a 30 cm. de distancia. La tarea consiste en responder lo más rápido posible en una palanca de telegrafista situada en el borde de la cama. Los estímulos son presentados en una primera fase de forma periódica cada 10 segundos (estimulación isócrona), y en una segunda fase se incluyen en el programa de estimulación isócrona algunos estímulos al azar, no esperados por el sujeto, entre el segundo 1 y el 9,5 (estimulación estocástica). Entre ambas se incluye una prueba de estimación del tiempo: el sujeto debe reproducir el intervalo interestímulos de la fase isócrona, es decir, debe repetir el intervalo anterior de 10 segundos. Simultáneamente, se registran los cambios que se producen en variables

psicofisiológicas tales como la actividad electroencefálica (EEG), tasa cardíaca (TC), actividad electrodermal (AED), actividad electromiográfica (EMG), etc.

La evaluación conductual se hace a través del análisis del intervalo existente entre la presentación de un estímulo y la emisión de una respuesta, fenómeno conocido como tiempo de reacción. La finalidad de registrar las variables psicofisiológicas al mismo tiempo que el sujeto realiza la tarea de tiempo de reacción permite contrastar todas las medidas y posibilita hacer los registros psicofisiológicos ante una misma situación estimular. Esta situación experimental confiere un alto grado de objetividad a la valoración de los estados atencionales (Fernández-Guardiola, Jurado, Salín y Aguilar Jiménez, 1983; Fernández-Guardiola, 1984).

Por medio de este procedimiento fueron estudiando distintas benzodiacepinas administradas de forma única o crónica a sujetos voluntarios sanos, con el objetivo de conocer el efecto de estas sustancias sobre la atención. El estado de atención mantenida en este tipo de prueba se manifiesta por un número de respuestas emitidas por el sujeto muy cercano al número de estímulos presentados, es decir, por un número de respuestas fallidas (falta de respuesta) o predictivas (respuesta antes del estímulo) muy bajo; otra variable que constituye un indicador atencional es el tiempo de reacción, el cual muestra muy poca variabilidad bajo una situación control. La correlación con el ritmo alfa de la actividad electroencefálica refleja a su vez la evolución temporal del grado de atención que tiene el sujeto; la somnolencia se caracteriza por una disminución del porcentaje del ritmo alfa.

En uno de sus primeros estudios probaron en una muestra de 10 sujetos varones (media de edad de 22,6 años) el efecto de 0,25 mg. y de 0,50 mg. de triazolam (benzodiacepina de acción ultracorta). Los sujetos recibían las dosis 30 minutos antes del

inicio de la prueba. Cada sujeto pasaba por cuatro situaciones experimentales: una de habituación, una de control y dos de tratamiento; entre las dos últimas pasaban 48 horas como período de lavado. La administración del fármaco produjo un incremento claro en los tiempos de reacción, no encontrándose diferencias entre las dos dosis. El número de respuestas fallidas fue también incrementado por el triazolam: se pasó de 2,12% en control a 3,62% y a 13,39% con 0,25 mg. y 0,50 mg. de triazolam respectivamente; lo mismo pasó con las respuestas predictivas. En cuanto a la estimación del intervalo de tiempo prefijado no se encontraron diferencias entre las situaciones experimentales. La descripción verbal que hacían los sujetos de su estado se caracterizaba por sentirse con ligero mareo, sequedad de la boca y visión borrosa (Fernández-Guardiola, Jurado y Solís, 1978).

Con el objetivo de comparar diversas benzodiazepinas evaluaron el efecto de 0,25 mg. de alprazolam, 1 mg. de loracepam, 30 mg. de ketazolam y 5 mg. de diacepam en cinco sujetos. El tipo de estudio fue doble ciego cruzado, una sesión por semana, dejándose una semana entre cada prueba; los sujetos participaban en siete sesiones experimentales: tres de habituación, tres con las distintas dosis de benzodiazepinas y una con placebo. La evaluación se hacía después de haber transcurrido una hora desde la ingesta de los fármacos. Se observó un incremento significativo en el tiempo de reacción visuo-motor bajo el efecto de todos los fármacos, a excepción del ketazolam, en relación con el placebo, acompañado de un incremento en el número de respuestas fallidas y predictivas. El análisis del tiempo de reacción a lo largo de la prueba que duraba 60 minutos mostró que el fármaco más potente, de acción rápida y de efecto más prolongado sobre el deterioro en el tiempo de reacción fue el alprazolam. Además, se observó un aumento del intervalo a repro-

ducir durante la prueba de estimación del tiempo con respecto al placebo, así como una correlación positiva entre el tiempo de reacción y la estimación del tiempo (Fernández-Guardiola et al., 1983).

Estos resultados fueron confirmados en un estudio posterior con 11 sujetos utilizando las mismas dosis de los fármacos y el mismo diseño (Fernández-Guardiola, Jurado y Aguilar-Jiménez, 1984). La correlación positiva entre el tiempo de reacción y la estimación del tiempo, demuestra que, a medida que los sujetos entran en somnolencia, con desactivación del EEG, responden de una forma más lenta, y a la vez su juicio de tiempo real se alarga llegando a reproducir hasta 20 segundos cuando el intervalo real a reproducir era de 10 segundos (Fernández-Guardiola, Lerdo de Tejada, Contreras, Salgado y Ayala, 1972).

Para conocer los efectos residuales que producen las benzodiazepinas al día siguiente de su ingesta después de un uso crónico, Jurado et al. (1989), utilizando un diseño doble ciego y cruzado, administraron a 6 sujetos durante una semana, dos veces al día (10 de la mañana y 10 de la noche), 0,25 mg. de alprazolam, 1 mg. de loracepam y placebo, dejando una semana de lavado entre cada administración. Estas benzodiazepinas se caracterizan por su vida media corta, por lo que se deduce que sus efectos residuales serán mucho menores que otras con vida media larga, tales como el clordiazepóxido, diacepam o fluracepam. Durante la semana de tratamiento, los sujetos dormían en el laboratorio con el objeto de realizarle un registro polisomnográfico, y al despertar (nueve horas después de la ingesta del medicamento) se les aplicó la prueba de tiempo de reacción y estimación del tiempo antes descrita. Los resultados encontrados muestran que ambas benzodiazepinas de vida media corta tienen efectos residuales sobre la atención, al incrementarse significativamente los valores del

tiempo de reacción; en cambio, en la estimación del tiempo no se encontraron diferencias entre las situaciones control, placebo y fármaco.

Estos trabajos nos permiten apreciar parte de las secuelas tempranas que inducen las benzodiacepinas, pero con el objetivo de conocer los efectos residuales más tardíos estos mismos autores diseñaron estudios que abarcaran varios días subsecuentes a la interrupción brusca de un tratamiento prolongado. Uno de estos es un diseño doble ciego para estudiar el efecto de tres dosis de alprazolam (0,125; 0,25; 0,50 mg.) y placebo sobre la atención. Los 24 sujetos, asignados al azar a cada uno de los grupos, pasaron por tres sesiones de habituación y una de control antes de tomar la sustancia durante una semana. Posteriormente, se realizaron cuatro registros polisomnográficos, a los que le seguía la prueba diurna del tiempo de reacción y estimación del tiempo. El análisis del tiempo de reacción no mostró diferencias significativas entre los grupos, en ninguna fase del estudio. Con un diseño similar llegaron a los mismos resultados Buéla-Casal, García-Cueto, Caballo y Sierra (1992); en este estudio se evalúa el efecto sobre el tiempo de reacción y capacidad de concentración de una dosis de 0,1 mg. de diacepam por kilo de peso corporal al día siguiente de la toma. Sin embargo, estos resultados pueden deberse al tipo de diseño utilizado -diseño entregrupos-, el cual no controla las posibles diferencias individuales. Esto pone de relieve la necesidad de diseños de medidas repetidas o intrasujeto al utilizar sujetos humanos en la investigación psicofarmacológica (Jurado y Luna-Villegas, 1988). La revisión de Johnson y Chernik de 1982 acerca del efecto de los hipnóticos en el rendimiento muestra que el 79% de los estudios utilizan diseños de medidas repetidas.

Otros estudios recientes encuentran también efectos residuales como conse-

cuencia del consumo de estos fármacos. Patat, Klein y Hucher (1987) evalúan el efecto de 2 mg. de loracepam, 10 mg. de diacepam y 10 mg. de clobazam a las 3,5 horas después de su ingesta en un diseño cruzado. El loracepam deteriora el tiempo de reacción y otras medidas de rendimiento, el diacepam provoca una disminución de la activación cortical en la velocidad de percepción de estímulos visuales, y el clobazam incrementa el tiempo de reacción y reduce la activación cortical; el loracepam provoca un deterioro mayor que los otros dos fármacos. Roy-Byrne, Uhde, Holcomb, Thompson, King y Weingartner (1987) encuentran efectos de 10 mg. diacepam, a los 15 y a los 50 minutos, en la detección correcta de respuestas durante la prueba atencional. Schittecatte, Crine, Wilmotte y Kuperberg (1988) administran a sujetos sanos, de forma aguda y crónica, 1 mg. de loprazolam y 1 mg. de lormetacepan; en ambos casos se produce un deterioro del tiempo de reacción complejo y del rendimiento en una prueba de concentración a la mañana siguiente de la toma. Mattila, Mattila, Konno y Saarialho-Kere (1988) administran 15 mg. de diacepam antes de una tarea de seguimiento y tiempo de reacción complejo. El diacepam deteriora la coordinación a la hora y media, mientras que a las 6 horas se produce una mejoría; los tiempos de reacción se deterioran en las dos ocasiones, produciéndose también un aumento de la falta de respuestas. Moskowitz y Chen (1990) después de administrar 45 mg. de fluracepam encuentran que sólo el tiempo de reacción complejo, y no el simple, es sensible en la detección de los efectos residuales. Dement, Siedel, Cohen, Bailey, Rountree y Yost (1991) compararon los efectos de 0,5 mg. de alprazolam, 5 mg. de diacepam y 5 mg. de buspirona (un ansiolítico distinto de la familia de las benzodiacepinas). Los sujetos tomaban los medicamentos tres veces por día durante siete días consecutivos. La

evaluación, mediante una prueba de tiempo de reacción a estímulos visuales, se hacía el primer y el último día de tratamiento. El primer día se encontró que sólo el alprazolam mostraba un deterioro significativo en el tiempo de reacción con respecto a la buspirona; en el último día tanto el alprazolam como el diazepam produjeron un enlentecimiento significativo del tiempo de reacción.

En suma, la administración de benzodiazepinas afecta a la función psicomotora, teniendo efectos sobre la rapidez motora, la coordinación visomotora y funciones cognitivas (Gudex, 1991).

EFFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALICA

El registro del EEG nos muestra de una forma clara el estado de atención o activación de un sujeto. Este tipo de medida es la más sensible para determinar los efectos residuales de las benzodiazepinas (Ott, 1984). Esta técnica nos permite determinar el nivel de sedación, y por tanto la elección correcta de la droga (Matousek, 1990), constituyéndose en el método más sensible para describir los cambios provocados por los fármacos en las funciones cerebrales en humanos (Herrmann y Irrgang, 1983).

Un tipo de análisis visual de esta actividad es el realizado desde la década de los setenta por el equipo de Fernández-Guardiola. Este autor hizo una clasificación de los ritmos electroencefálicos según las diferentes combinaciones de ritmos en el intervalo interestímulos de la tarea de tiempo de reacción que el sujeto realiza al tiempo que se le registran variables psicofisiológicas. Estas combinaciones vienen reflejadas por la cantidad y distribución del ritmo alfa a lo largo de ese intervalo. Existe una relación entre estados de conciencia y ritmos del EEG. Así, el EEG del estado de alerta se caracteriza por tener más de 40% de ritmo alfa, poco ritmo

theta, ausencia de ritmos delta y tiempo de reacción corto; en un estado de somnolencia habrá un porcentaje de alfa en torno al 15-40%, una cantidad de ondas theta y delta que puede llegar al 85%, y un tiempo de reacción lento; por último, en un estado de sueño hay una cantidad inferior a un 15%, las ondas theta y delta superan el 85% y hay falta de respuestas ante los estímulos (Fernández-Guardiola et al., 1972). Fernández-Guardiola et al. (1978) demostraron que la ingesta de 0,5 mg. de triazolam disminuye significativamente el promedio de ritmo alfa con respecto a la situación control y provoca signos claros de somnolencia en el EEG. Puesto que la situación experimental está acotada por límites precisos se repetirán, con casi toda seguridad, dentro de estos límites de diez segundos, patrones de combinaciones de los ritmos cerebrales (delta, theta, alfa, beta). De acuerdo con este criterio se han identificado mediante análisis visual nueve patrones EEG (PEEG) (Fanjul-Moles, Fernández-Guardiola, Salgado y Ayala, 1979); el patrón I se caracteriza por la presencia exclusiva de beta, el IX por ausencia de beta y/o de alfa, y los restantes por la presencia de alfa, que se distribuye, según su cantidad, de forma diferente dependiendo del patrón. El comportamiento de los PEEG a través de la tarea de atención mantenida fue estudiado mediante la construcción de matrices de transición, en las que se contabilizan las frecuencias de cambio de un patrón a otro. Los cambios en el nivel de atención mantenida se pueden analizar dividiendo las transiciones PEEG en cinco grupos (Luna-Villegas y Fernández-Guardiola, 1991):

1. Bloqueos: desaparición del ritmo alfa ante la estimulación.
2. Habitación del ritmo alfa: presencia de ritmo alfa durante la estimulación; habitación del ritmo beta: desincronización durante la estimulación.
3. Inducción del ritmo alfa: alfa paradójico evocado por la estimulación luminosa.

4. Desactivación del EEG: cualquier transición hacia el PEEG IX.

5. Activación del EEG: transición desde el PEEG IX a ritmo beta.

Los resultados encontrados en estudios acerca de los efectos de las benzodiazepinas muestran la existencia de una secuencia de ritmos EEG beta-alfa-beta cuando el rendimiento en la tarea de tiempo de reacción es óptima y el número de omisión de respuestas es mínimo —situación típica del grupo control—; esto indica, primero, una reactividad adecuada al estímulo, segundo, un período de relajamiento, cuando el individuo sabe que no habrá estímulo y, tercero, un período corto de expectación, en los últimos segundos del intervalo isócrono. Por el contrario, las secuencias alfa paradójico-theta coinciden con un deterioro del tiempo de reacción y abundancia de respuestas fallidas —situación típica del grupo de tratamiento—. Esto confirma la acción farmacológica de las benzodiazepinas como depresoras del sistema reticular ascendente (Fernández-Guardiola et al., 1983). Coppola y Herrman (1987) administran 10 mg. de diazepam a 11 sujetos sanos y registran su actividad cerebral a las tres horas de su ingesta, encontrando un incremento de ondas lentas y una disminución de beta.

El patrón EEG que resulta del análisis espectral de la actividad cerebral en personas que consumen benzodiazepinas se caracteriza por la disminución de la actividad alfa y un incremento en la actividad de alta frecuencia (Gentil-Filho, 1980). Ladewing y Schwarz (1980) muestran como 10 sujetos ansiosos con un largo tratamiento de diazepam mostraban un decremento de alfa y un incremento de beta. Ott (1984) administró, mediante un diseño cruzado, a 23 sujetos antes de acostarse 30 mg. de flurazepam (benzodiazepina de acción larga), 2 mg. de lormetazepam (benzodiazepina de acción corta) y placebo. El flurazepam incrementa significativamente la actividad beta en el

primer, segundo y tercer día después de la ingesta; el lormetazepam no produce cambios significativos respecto al placebo. En un segundo estudio, este mismo autor administra a 8 sujetos 10 mg. de diazepam (benzodiazepina de acción larga), 2 mg. de flunitrazepam (benzodiazepina de acción intermedia), 2 mg. de lormetazepam y placebo. El flunitrazepam incrementa significativamente la proporción de beta a las 12 y 36 horas después de su administración; el diazepam produce efectos similares, pero sólo a las 12 horas; mientras, el lormetazepam no provoca cambios significativos. Iwaya, Morita y Miyoshi (1989) concluyen que aunque la relación entre el estado de sedación y los resultados en este tipo de análisis no están totalmente confirmados, se reconoce que el incremento en la potencia de beta constituye un indicador del poder ansiolítico de estos fármacos. Greenblatt, Ehrenberg, Gunderman, Locniskar, Scavone, Hermatz y Shader (1989) consideran que la administración de benzodiazepinas reduce el nivel intrínscico de activación; los sujetos como compensación tienen que "forzar" un estado de vigilancia, y es así como se provoca el aumento de la actividad beta. No obstante, aunque todas las benzodiazepinas muestran una actividad electroencefálica similar, resultado de la activación del sistema inhibitorio cerebral, los mecanismos o el lugar de acción de estos medicamentos podrían explicar este fenómeno (Mizuki, 1992, comunicación personal). Así, se ha demostrado que una dosis de triazolam inyectada en el núcleo rafe dorsal de ratas induce activación, dando como resultado un EEG propio de un estado de vigilancia (Mendelson, Martin, Perlis y Wagner, 1987).

Por otro lado, el consumo de estos medicamentos tiene efectos también sobre los potenciales evocados, disminuyendo la amplitud de los mismos (Bond y Lader, 1972; Gentil-Filho, 1980). Kulikowski, McGlone, Kranda y Ott (1984) administran durante

cinco días, bajo un diseño cruzado 30 mg. de fluracepam, 1 mg. de lormetacepam y placebo a doce sujetos. Ninguno de los medicamentos afecta a la latencia de los potenciales evocados. Sin embargo, el fluracepam reduce la amplitud de los potenciales evocados visuales occipitales; asimismo, la amplitud de los componentes N200 y P300 se vió reducida por dicho fármaco. En un reciente estudio, Van Leeuwen, Verbaten, Koelega, Kenemans y Slangen (1992) encuentran que los efectos del bromacepam se hacen manifiestos ya en las primeras fases del procesamiento de información (atención-detección), pues la amplitud del N1 se ve alterada; este deterioro puede afectar a continuación a otras fases (amplitud del P1 y del N2).

Otro parámetro de activación central que es disminuido por las benzodiazepinas es el umbral crítico de fusión (Gentil-Filho, 1980; Blom, Bartel, Sommers, Van der Meyden y Becker, 1990).

La duración y velocidad de los movimientos sacádicos oculares se relaciona con el estado de atención mantenida de un sujeto, por lo que pueden constituir adecuadas medidas de los efectos residuales de las benzodiazepinas. Estos parámetros también se ven afectados como consecuencia del uso de estos fármacos (Blom et al., 1990), pudiendo estar relacionado este deterioro con la vida media de la benzodiazepinas (Hofferberth, 1986).

EFFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA ACTIVIDAD PSICOFISIOLOGICA PERIFERICA

Entre las variables psicofisiológicas periféricas afectadas por la acción de las benzodiazepinas podemos destacar las siguientes: se produce una reducción del número de fluctuaciones en la conductancia de la piel y una moderada disminución de su media, una disminución del tono muscu-

lar, una reducción de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y una menor frecuencia respiratoria y mayor amplitud; todo ello es consecuencia de la disminución en la activación (Gentil-Filho, 1980). No obstante, Fernández-Guardiola et al., (1978) no encuentran diferencias en frecuencia cardíaca entre una situación control y dos tratamientos de 0,25 mg. y 0,5 mg de triazolam a los 30 minutos de su ingesta; sí encontraron una disminución de las respuestas electrodérmicas como consecuencia de la toma de los 0,5 mg. de fármaco. Los efectos de las benzodiazepinas sobre la presión sanguínea no están claros; de ahí la falta de consistencia en los resultados. No obstante, estudios con animales sugieren que se trata de una acción supramedular. La conductancia de la piel correlaciona con la actividad alfa cerebral; así, cuando la atención mantenida disminuye, la actividad alfa y la conductancia de la piel disminuyen igualmente (Davies y Krkovic, 1965). Hoehn-Saric y McLeod (1986) informan de una reducción de la presión sanguínea y de la conductancia de la piel después de la toma de 15 mg. de diacepam durante seis semanas.

CONCLUSION

La literatura psicofarmacológica de los últimos años es prolífica en trabajos relacionados con los efectos residuales de las benzodiazepinas. Sin embargo, como se ha visto, los resultados y las conclusiones se caracterizan por su heterogeneidad. La razón está en que los estudios defieren en la metodología, en las variables evaluadas y en los instrumentos de evaluación.

No obstante, las diversas tareas atencionales (principalmente tareas de tiempo de reacción), utilizadas en estudios controlados de laboratorio han mostrado un deterioro en la capacidad atencional y de concentración como consecuencia de la ingesta aguda o crónica de benzodiazepinas. Estos

efectos son evidentes a las pocas horas de la ingesta del fármaco, pero también se han encontrado al día siguiente de la toma, incluso con benzodiacepinas de acción corta y recomendables, por tanto, como hipnóticos. Este hecho es de especial importancia por las repercusiones que puede tener en el trabajo o en la conducción de automóviles en sujetos consumidores de estos fármacos. Así, Girre, Facy, Lagier y Dally (1988) informan que en una muestra de 2021 accidentados, un 9,6% estaba bajo el efecto de las benzodiacepinas. Datos similares son encontrados en Canadá, Estados Unidos y Australia. En España, Del Río, Prada, Martín y Alvarez (1991) utilizando una muestra de 702 conductores concluyen que el 3,1% sigue tratamiento farmacológico por trastornos de ansiedad y el 2,8% por insomnio.

Estos efectos residuales en la atención se encuentran también en los cambios que estos medicamentos provocan en la actividad electroencefálica espontánea y en la actividad cerebral como respuesta a estímulos externos.

En resumen, aunque las benzodiacepinas inducen de forma efectiva el sueño y presentan buenas propiedades ansiolíticas, producen, en su mayoría, efectos residuales que implican a otras funciones. Hasta el momento no se pueden proporcionar argumentos concluyentes acerca de sus efectos sobre la esfera de la atención, por lo tanto, es necesario caracterizar perfectamente su acción y, sobre todo, contar con modelos de evaluación psicofisiológica de estos efectos residuales que resulten confiables y, a la vez, económicos.

REFERENCIAS

- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington: APA.
- Blom, M. W., Bartel, P. R., Sommers, K., Van der Meyden y Becker, P. J. (1990). The effects of alprazolam, quazepam and diazepam on saccadic eye movements, parameters of psychomotor function and the EEG. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 4, 653-661.
- Bond, A. J. y Lader M. H. (1972). Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacologia* (Berl.), 25, 117-132.
- Borland, R. G. y Nicholson, A. N. (1975). Comparison of the residual effects of two benzodiacepinas (nitrazepam and flurazepam hydrochloride) and pentobarbitone sodium on human performance. *British Journal Clinical Pharmacology*, 2, 9-17.
- Buela-Casal, G., García-Cueto, E., Caballo, V. E. y Sierra, J. C. (1992). Assesment of residual effects of diazepam on vigilance and psychophysiological variables. *Medical Science Research*, 20, 315-316.
- Busto, U. y Sellers, E. M. (1991). Pharmacologic aspects of benzodiacepine. Tolerance and dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8, 29-33.
- Coppola, R. y Herrmann, W. M. (1987). Psychotropics drugs profiles: comparisons by topographic maps of absolute power. *Neuropsychobiology*, 2, 97-104.
- Davies, D. R. y Krkovick, C. (1965). Skin-conductance, alpha activity and vigilance. *American Journal of Psychology*, 78, 304-306.
- De Gier, J. J., Hart, B. J., Nelemans, F. A. y Bergman, H. (1981). Psychomotor performance and real driving performance of outpatients receiving diazepam. *Psychopharmacology*, 4, 340-344.
- Del Río, M. C., Prada, R., Martín F. y Alvarez, F. J. (1991). Fármacos, alcohol, drogas de abuso y conducción de vehículos en España. *Maphre*, 41, 23-29.

- Dement, W. C., Siedel, W. F., Cohen, S. A., Bayley, R., Rountree, M. y Yost, D. (1991). Effects of alprazolam, buspirone and diazepam on daytime sedation and performance. *Drug Investigation*, 3, 148-156.
- Fanjul-Moles, M. L., Fernández-Guardiola, A., Salgado, A. y Ayala, F. (1979). Efecto del delta-9-tetrahidrocannabinol en la atención del ser humano. *Cuadernos Científicos SEMESAM*, 10, 99-116.
- Fernández-Guardiola, A. (1984). El sentido del tiempo o el tiempo subjetivo. *Salud Mental*, 2, 30-40.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. L. y Aguilar-Jiménez, E. (1984). Evaluation of the attention and sleepiness states by means of a psychophysiological test of reaction time and time estimate in man: effects of psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research* 6, 1000-1009.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. L., Salín, R. J. y Aguilar-Jiménez, E. (1983). 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 psicotrópicos. *Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas*, 2, 55-63.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. L. y Solís, H. (1978). Efecto del triazolam durante una prueba poligráfica y conductual de vigilancia. *Revista de Medicina*, 1230, 76-85.
- Fernández-Guardiola, Lerdo de Tejada, A., Contreras, C., Salgado, A. y Ayala, F. (1972). Polygraphic study in man to differentiate sleep-inducing action of hypnotics. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 26, 285-295.
- Gentil-Filho, V. (1980). The psychophysiological effects of benzodiazepines. En R. G. Priest, U. Vianna Filho, R. Amrein y M. Skreta (comps.), *Benzodiazepines, today and tomorrow* (pp.85-97). Baltimore: University Park Press.
- Girre, C., Facy, F., Lagier, G. y Dally, S. (1988). Presence de benzodiazépines dans le sérum de subjects accidentés. Relation avec l'alcoolism. *La Press Medicale*, 22, 1135-1138.
- Gollombok, S., Moddley, P. y Lader, M. (1988). Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychological Medicine*, 18, 365-374.
- Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Gunderman, J., Locniskar, Scavone, J. M., Harmatz, J. S. y Shader, R. I. (1989). Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. *Clinical Pharmacological Therapy*, 45, 356-365.
- Gudex, C. (1991). Adverse effects of benzodiazepines. *Social Science Medicine*, 5, 587-596.
- Gudgeon, A. C. y Hindmarch, I. (1980). The effects of 1,4- and 1,5-benzodiazepines on aspects of car driving behavior: a preliminary investigation. *IRCS Medical Science*, 10, 709-710.
- Herrmann, W. M. e Irrgang, U. (1983). An absolute must in clinico-pharmacological research: pharmaco-electroencephalography, its possibilities and limitations. *Pharmacopsychiatria*, 5, 134-142.
- Hindmarch, I. (1980). Psychomotor function and psychoactive drugs. *British Journal Clinical Pharmacology*, 10, 189-209.
- Hinrichs, J. V. y Ghoneim, M. M. (1987). Diazepam, behavior and aging: increased sensitivity or lower baseline performance? *Psychopharmacology*, 1, 100-105.
- Hoehn-Saric, R y Mcleod, D. R. (1986). Physiological and performance responses to diazepam: Two types of effects. *Psychopharmacology bulletin*, 2, 439-443.
- Hofferberth, B. (1986). Saccadic eye movements as a measure of residual effects: temazepam compared with other hypnotics. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 74 (supl.), 105-111.
- Iwaya, N., Morita, Y. y Miyoshi, K. (1989). Determination of pharmacodynamics of diazepam by quantitative pharmacoelectroencephalography. *The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 4, 675-684.
- Johnson, L. C. y Chernik, D. (1982). Sedative-hypnotics and human performance. *Psychopharmacology*, 76, 101-113.

- Johnson, L. C. y Spinweber, C. L. (1985). Benzodiazepine activity: the sleep electroencephalogram and daytime performance. *Clinical Neuropharmacology*, 8 (supl. 1), 101-111.
- Jurado, J. L. y Fernández-Guardiola, A. (1990). Acción de las benzodiazepinas sobre el sueño y la atención en humanos. En G. Bucla-Casal y J. F. Navarro (comps.), *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos* (pp.393-402). Madrid: Siglo Veintiuno de España Editores.
- Jurado, J. L., Fernández-Mas, R. y Fernández-Guardiola, A. (1989). Effects of one week administration of two benzodiazepines on the sleep and early daytime performance of normal subjects. *Psychopharmacology*, 1, 91-93.
- Jurado, J. L. y Luna-Villegas, G. (1988). Las benzodiazepinas, el sueño y la atención en voluntarios sanos. *Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 122-126.
- Koelega, H. S. (1989). Benzodiazepines and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology*, 98, 145-156.
- Kulinowski, J. J., McGlone, F. F., Kranda, K. y Ott, H. (1984). Are the amplitudes of visual evoked potentials sensitive indices of hangover effects after repeated doses of benzodiazepines? En I. Hindmarch, H. Ott y T. Roth (comps.), *Sleep benzodiazepines and performance* (Psychopharmacology Supplementum 1) (pp. 154-164). Berlín: Springer-Verlag.
- Lader, M. (1987). Clinical pharmacology of benzodiazepines. *Annual Review Medicine*, 38, 19-28.
- Ladewig, D. y Schwarz, D. (1980). Longterm treatment with diezepam: clinical and electroencephalographic variables. En R. G. Priest, V. Vianna Filho, R. Amrein, M. Skreta (comps.), *Benzodiazepines. Today and tomorrow* (pp. 187-201). Baltimore: University Park Press.
- Lickey, M. E. y Gordon, B. (1983). *Drugs for mental illness. A revolution in psychiatry*. Nueva York: Freeman and Company.
- Linnoila, M., Erwing, C. W. y Logue, P. E. (1980). Efficacy and side effects of flurazepam and a combination of amobarbital and secobarbital in insomniac patients. *Journal Clinical Pharmacology*, 20, 117-123.
- Luna-Villegas, G. y Fernández-Guardiola, A. (1991). Las diferencias en los patrones de actividad cerebral y la frecuencia cardíaca, relacionadas con la capacidad de ejecución de sujetos sanos sometidos a una prueba de atención. *Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría*, 71-83.
- Matousek, M. (1990). Medida EEG del nivel de alerta. En G. Bucla-Casal y J. F. Navarro (comps.), *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos* (pp. 229-239). Madrid: Siglo Veintiuno de España Editores.
- Mattila, M. J., Mattila, M. E., Konno, K. y Saarialho-Kere, U. (1988). Objective and subjective effects of remoxipride, alone and in combination with ethanol or diazepam, on performance in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 2, 138-149.
- McNair, D. M. (1973). Antiexety drugs and human performance. *Archives General Psychiatry*, 29, 611-617.
- Mendelson, W. B., Martin, J. V., Perlis, M. y Wagner, R. (1987). Arousal induced by injection of triazolam into the dorsal raphe nucleus of rats. *Neuropsychopharmacology*, 1, 85-88.
- Moskowitz, H. y Chen, D. (1990). Drug performance sensitivity: a pilot study. *Journal Clinical Psychopharmacology*, 10 (supl.), 20-23.
- Moskowitz, H., Linnoila, M. y Roehrs, T. (1990). Psychomotor performance in chronic insomniacs during 14 day use of flurazepam and hidazolam. *Journal clinical psychopharmacology*, 10 (supl.), 44-45.
- Nicholson, A. N. (1981). The use of short- and long-acting hypnotics, flunitrazepam and triazolam in man. *British Journal Clinical Pharmacology*, 9, 187-194.
- Nicholson, A. N. (1984). Psychotropic drugs and performance: concluding remarks. *British Journal Clinical Pharmacology*, 18 (supl.), 139-140.
- Nicholson, A. N. y Stone, B. M. (1983). Imidazobenzodiazepines: sleep and performance studies in humans. *Journal Clinical Psychopharmacology*, 3, 72-75.

- Ott, H. (1984). Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hipnotics? En I. Hindmarch, H. Ott y T. Roth (comps.), *Sleep benzodiazepines and performance* (Psychopharmacology Supplementum 1) (pp. 133-151). Berlín: Springer-Verlag.
- Palva, E. S. (1985). Gender-related differences en diazepam effects on performance. *Medecine Biologica*, 63, 92-95.
- Patat, A., Klein, M. J. y Hucher, M. (1987). Effects of single oral doses of clobazam, diazepam and lorazepam on performance tasks and memory. *European Journal Clinical Pharmacology*, 5, 461-466.
- Roy-Byrne, P. P., Uhde, T. W., Holcomb, H., Thompson, K., King, A. K y Weingartner, H. (1987). Effects of diazepam on cognitive processes in normal subjects. *Psychopharmacology*, 91, 30-33.
- Schittecatte, M., Crine, A., Wilmotte, J. y Kuperberg, E. (1988). The effects of two benzodiazepines with rapid elimination on sleep, subjective feelings and skilled performance. *Current Therapeutic Research*, 3, 397-401.
- Schmidt, L. J., Grohmann, R., Muller-Oerlinghausen, B., Otto, M., Ruther, E. y Wolf, B. (1989). Prevalence of benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric inpatients. *British Journal of Psychiatry*, 154, 839-843.
- Schwartz, H. I. y Blank, K. (1991). Regulation of benzodiazepine prescribing practices: clinical implications. *General Hospital Psychiatry*, 13, 219-224.
- Seidel, W. F., Cohen, S. A., Wilson, L., Dement, W. C. (1985). Effects of alprazolam and diazepam on the daytime sleepiness of non-anxious subjects. *Psychopharmacology*, 1, 194-197.
- Shader, R. I., Dreyfuss, D., Gerrey, J. R., Har-matz, J. S., Allison, S. J. y Greenblatt, D. J. (1986). Sedative effects and impaired learning and recall after single oral doses of lorazepam. *Clinical Pharmacology Therapy*, 39, 526-530.
- Van Leeuwen, T. H., Verbaten, M. N., Koelega, H. S., Kenemans, J. L. y Slangen, J. L. (1992). Effects of bromazepam on single-trial event related potentials in a visual vigilance task. *Psychopharmacology*, 106, 555-564.
- Wittemborg, J. R. (1979). Effects of benzodiazepines on psychomotor performance. *British Journal Clinical Pharmacology*, 7, (supl.) 61-67.
- Ziegler, G., Ludwig, L. y Klotz, U. (1983). Relationships between plasma levels and psychological effects of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry*, 3, 71-76.