

Efectos residuales de la administración de hipnóticos sobre los patrones electroencefalográficos (PEEG) de voluntarios sanos

Francisca Vera*
 José Francisco Navarro*
 Gustavo Luna-Villegas***
 Rodrigo Fernández-Mas**
 Augusto Fernández-Guardiola**

Summary

The aim of this study was to assess the possible residual effects of a single nocturnal administration of benzodiazepine (diazepam 10 mg) and non-benzodiazepine hypnotics (zolpidem 10 mg; zopiclone 7.5 mg; GABOB 500 mg) on cortical activation 9 and 33 h after oral intake in healthy volunteers, using an extended Youden square design. The electro-encephalographic segments (EEG) delimited by a sequence of photic stimuli presented every 10 sec during a simple reaction-time task (37 min duration) were classified into nine cerebral patterns (EEGP). EEGP segment classifications were grouped into six transitions: (1) alpha-blockade, (2) alpha-persistence, (3) beta-persistence, (4) alpha-induction, (5) activation, and (6) deactivation. The results indicated that GABOB provoked significant changes in EEGP transitions, similar to those usually showed by benzodiazepines. Zolpidem produced a significant amount of alpha blockades 33 h after its administration. By contrast, diazepam and zopiclone did not modify significantly cortical EEG activity.

Key words: EEG patterns, residual effects, hypnotics, diazepam, zopiclone, zolpidem, GABOB.

Resumen

El objetivo de esta investigación es el de evaluar la existencia de posibles efectos residuales sobre la actividad cortical electroencefalográfica (EEG) tras la administración nocturna de una única dosis de diversos fármacos hipnóticos benzodiazepínicos (diazepam 10 mg) y no-benzodiazepínicos (zolpidem 10 mg; zopiclona 7.5 mg; GABOB 500 mg), a las 9 y 33 horas de su administración en voluntarios sanos, utilizando un diseño latino de bloques incompletos (Youden). En concreto, se analizaron los segmentos de actividad EEG de los sujetos durante los intervalos de tiempo que transcurrían entre las presentaciones de estímulos fóticos (cada 10 segundos) a lo largo de una tarea de tiempo de reacción de 37 minutos de duración. Dicha actividad EEG fue clasificada en nueve patrones electroencefalográficos (PEEG) que fueron

divididos en seis grupos: (1) bloqueo del ritmo alfa, (2) persistencia del ritmo alfa, (3) persistencia del ritmo beta, (4) inducción del ritmo alfa, (5) activación del EEG, y (6) desactivación del EEG. Los resultados obtenidos mostraron que el GABOB produjo modificaciones en las transiciones PEEG, que coinciden con un deterioro similar al que ocasionan habitualmente las sustancias benzodiazepínicas. Zolpidem fue la sustancia que produjo una mayor cantidad de bloqueos del ritmo alfa a las 33 horas de haberse administrado. En cambio, no se observaron cambios significativos en la actividad cortical tras la administración de diazepam o zopiclona.

Palabras clave: Patrones EEG, efectos residuales, hipnóticos, diazepam, zopiclona, zolpidem, GABOB.

Introducción

El electroencefalograma (EEG) constituye una técnica de enorme utilidad para determinar el estado de activación de un sujeto (2). El registro de la actividad electroencefalográfica representa, pues, un método enormemente sensible, que ofrece valiosa información acerca del nivel de activación y vigilancia (7, 14), considerándose como un procedimiento apropiado para determinar el nivel de sedación de los psicofármacos, así como los efectos residuales de las sustancias benzodiazepínicas (10, 12, 15).

Un tipo de análisis visual de la actividad EEG es el utilizado desde la década de los años 70 por el equipo de Fernández-Guardiola (1, 4). Estos investigadores clasificaron los ritmos EEG según las diferentes combinaciones de ritmos ocurridas en el intervalo de tiempo interestimular durante una prueba de tiempo de reacción ejecutada por el sujeto. Estas combinaciones se diferenciaban entre sí en función de la cantidad y distribución del ritmo alfa a lo largo del intervalo de tiempo interestimular. Así, se han podido identificar en el área occipital nueve patrones EEG: el patrón I, que se caracteriza por la presencia exclusiva de actividad beta (activación máxima); los patrones II, III, IV, V, VI y VIII, que presentan diversas combinaciones de actividad alfa y beta; el patrón VII, en el que la actividad theta apare-

* Facultad de Psicología, Universidad de Málaga (España).

** Instituto Mexicano de Psiquiatría, México, D.F. (México).

Correspondencia: Dr. Augusto Fernández-Guardiola. División de Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México D.F.

E-mail: aferman@servidor.unam.mx

Recibido: 17 de febrero de 2000

Aceptado: 25 de febrero de 2000

ce al final del intervalo y, finalmente, el patrón IX, caracterizado por falta de actividad alfa y beta y la aparición de ondas lentas (desactivación máxima). Los cambios que se producen en los patrones EEG durante la prueba de vigilancia pueden analizarse mediante la construcción de matrices de transición, en las que se contabilizan las frecuencias de cambio de un patrón a otro patrón (cuadro I). En este sentido, los patrones EEG (PEEG) pueden dividirse en seis grupos:

- Bloqueo del ritmo alfa (Ba): desaparición del ritmo alfa ante la presentación de la estimulación.
- Persistencia del ritmo alfa (Pa): Presencia del ritmo alfa durante la estimulación.
- Persistencia del ritmo beta (Pb): desincronización durante la estimulación.
- Inducción del ritmo alfa (I): alfa paradójico evocado por la estimulación luminosa.
- Desactivación del EEG (D): cualquier transición hacia el PEEG IX.
- Activación del EEG (A): transición desde el PEEG IX a ritmo beta.

CUADRO 1
Matriz de transiciones de los patrones electroencefalográficos (PEEG)

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
I	Pb	Pb	Pb	Pb	I	I	I	I	D
II	Pb	Pb	Pb	Pb	I	I	I	I	D
III	Ba	Ba	Ba	Ba	Pa	Pa	Pa	Pa	D
IV	Ba	Ba	Ba	Ba	Pa	Pa	Pa	Pa	D
V	Ba	Ba	Ba	Ba	Pa	Pa	Pa	Pa	D
VI	Pb	Pb	Pb	Pb	I	I	I	I	D
VII	Ba	Ba	Ba	Ba	I	I	I	I	D
VIII	Ba	Ba	Ba	Ba	Pa	Pa	Pa	Pa	D
IX	A	A	A	A	I	I	I	I	D

En la primera fila y columna aparecen los nueve patrones cerebrales. En el resto de las casillas se muestran las transiciones de un patrón EEG a otro.

Diversos estudios han puesto de manifiesto durante el intervalo de tiempo interestimular la existencia de una secuencia de ritmos EEG beta-alfa-beta cuando el rendimiento en la tarea de tiempo de reacción es óptimo y hay una buena reactividad al estímulo luminoso; mientras que las secuencias alfa paradójico-theta se relacionan con un deterioro del tiempo de reacción (15). Aunque se ha utilizado dicho método para evaluar los posibles efectos residuales sobre la activación cortical tras la administración de benzodiazepinas (v.g, diazepam), aún no se ha hecho ningún estudio que evalúe los efectos residuales de los fármacos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos conjuntamente, utilizando este método de análisis visual.

Así pues, el objetivo de esta investigación ha sido analizar la posible presencia de efectos residuales sobre la actividad EEG cortical en sujetos voluntarios sanos tras la administración nocturna de una dosis aguda de una benzodiazepina (diazepam 10 mg), una imidazopiridina (zolpidem 10 mg), una ciclopirlona (zopiclona 7.5 mg), un agonista gabaérgico (GABOB 500 mg) y una sustancia placebo.

Metodología

Sujetos

Se utilizó una muestra de 10 varones voluntarios sanos, que estudiaban Psicología, de entre 18 y 30 años. Para seleccionar a los sujetos se les entrevistó extensamente previamente a su participación en la investigación. Asimismo, se utilizó un cuestionario en el que el sujeto debía informar sobre su edad, peso, condiciones de salud, horario de sueño, consumo de psicofármacos, consumo de tabaco, alcohol, etc. Una vez seleccionados los sujetos, se les explicó en qué consistía la investigación y sus objetivos generales, tras lo cual llenaron un formulario expresando su consentimiento.

Diseño experimental

El diseño del estudio era de doble ciego. Cada sujeto debía permanecer en el laboratorio de sueño durante 6 noches consecutivas (habitación, línea base, fármaco 1, lavado, fármaco 2, lavado).

Secuencia experimental

- Noche 1 - Habitación
- Noche 2 - Línea base
- Noche 3 - Fármaco 1
- Noche 4 - Lavado (placebo)
- Noche 5 - Fármaco 2
- Noche 6 - Lavado (placebo)

Así pues, cada sujeto pasó por una condición de línea base, dos de las cinco sustancias y sus respectivos lavados, según se correspondía con el diseño de bloques incompletos utilizado (cuadro 2). Todos los sujetos ingerían el fármaco a las 22:00 h (media hora antes de irse a dormir) en cápsulas con características físicas idénticas todas las noches de estudio.

CUADRO 2
Diseño experimental de bloques incompletos con las sustancias que recibió cada sujeto.

SUJETOS	FARMACO 1	FARMACO 2
1	Diazepam	Zopiclona
2	Zopiclona	Placebo
3	Zolpidem	GABOB
4	GABOB	Diazepam
5	Placebo	Zolpidem
6	Diazepam	Zolpidem
7	Zopiclona	GABOB
8	Zolpidem	Zopiclona
9	GABOB	Placebo
10	Placebo	Diazepam

Procedimiento

Para el registro poligráfico de la actividad EEG cortical durante la prueba de tiempo de reacción se utilizó un polígrafo Grass Modelo 78 D de 8 canales. Los canales se distribuyeron de la siguiente forma: el 1 para la

derivación C3-A1/A2 del EEG, el 2 para la derivación C4-A1/A2 del EEG, el 3 para la derivación O1-A1/A2 del EEG, el 4 para la derivación O2-A1/A2 del EEG, el 5 para la derivación O1-O2 del EEG, el 6 para la tasa cardíaca, el 7 para el artefacto del estímulo, y el canal 8 para el artefacto de la respuesta. Los electrodos utilizados eran de oro, de 1 cm de diámetro, fijados por medio de colodión.

Un microordenador enviaba las órdenes a un fotoestimulador mediante un programa informático elaborado para la prueba de tiempo de reacción. Un fotoestimulador Grass PS22 proporcionaba los destellos luminosos (por ignición de neón), perceptibles por los sujetos con los ojos cerrados. Un contador Hewlett Packard Modelo 5326B registraba los tiempos de reacción (desde la presentación del estímulo hasta que el sujeto presionaba la palanca).

A la mañana siguiente de la administración de la sustancia correspondiente (07:00 h), y estando aún acostado el sujeto, se colocaba una palanca de telegrafista al alcance de su mano dominante para dar comienzo a la prueba de tiempo de reacción. Así, el sujeto permaneció

convertidos, ajustándolos a la variable sujetos, de acuerdo con el procedimiento empleado por Kirk (6). En caso de obtenerse alguna significación estadística, se realizaban comparaciones múltiples *a posteriori*, siguiendo el procedimiento de Duncan.

Finalmente, y con el fin de comprobar posibles diferencias significativas en el porcentaje de transiciones de los patrones EEG entre las condiciones de línea base, fármaco y lavado, se realizó un análisis de la varianza de dos clasificaciones por rangos de Friedman.

Resultados

El cuadro 3 muestra los efectos de la administración de los fármacos y el placebo sobre la actividad cortical, evaluada a través de las seis matrices de transición EEG descritas, a las 9 y 33 horas de la administración de las sustancias.

Como se observa en el cuadro 3, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el

CUADRO 3
Porcentaje de transiciones de un PEEG a otro PEEG

	Diacepam	Zopiclona	Zoldipem	GABOB	Placebo	p
Condición de Fármaco						
Bloqueo de α	16,19	19,06	15,06	18,58	25,01	ns
Persistencia de α	35,47	30,33	40,92	49,32	32,83	ns
Persistencia de β	11,36	9,10	9,01	9,51	10,89	ns
α -paradójico	31,60	35,23	31,73	24,60	31,34	ns
Deactivación EEG	2,08	2,19	2,06	0,00	0,81	ns
Activación EEG	0,00	1,14	0,42	0,20	0,30	ns
Condición de Lavado						
Bloqueo de α	18,40	18,00	31,00	17,90	19,60	<0,05
Persistencia de α	31,60	36,90	33,60	37,50	34,10	ns
Persistencia de β	10,38	13,40	16,10	14,28	17,60	ns
α -paradójico	27,30	29,20	19,40	30,00	26,50	ns
Desactivación EEG	1,73	1,60	0,00	0,00	1,60	ns
Activación EEG	0,20	0,40	0,00	0,20	0,48	ns

p: significación estadística; ns: no significativa.

cía acostado, en posición supina y con los ojos cerrados, colocándose una lámpara a 30 cm de su cara. El sujeto debía responder lo más rápido posible, presionando la palanca de telegrafista, a estímulos luminosos presentados a través de la lámpara de fotoestimulación. Dichos estímulos tenían una duración de 10 milisegundos y una intensidad de 0.0015 lumens/seg/cm². El intervalo interestimular era de 10 segundos, durante los cuales se registraba la actividad EEG cortical, finalizando la prueba a los 37 minutos.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el paquete estadístico BMDP-4V. Se realizó un ANOVA para evaluar posibles diferencias entre los efectos producidos por los fármacos y el placebo sobre la actividad EEG cortical, a las 9 horas (condición de fármacos) y a las 33 horas de su administración (condición de lavado de los fármacos). Los valores medios obtenidos fueron

placebo y los fármacos en ninguna de las transiciones EEG a las 9 horas de la administración de las sustancias. Por otro lado, sí se encontraron diferencias significativas entre los fármacos en la variable porcentaje de bloqueos de ritmo alfa a las 33 horas de la administración de las sustancias [$F= 5,36$; $p<0.05$], siendo zolpidem la sustancia que produjo un mayor porcentaje, mientras que el GABOB produjo el menor porcentaje de bloqueos alfa.

El análisis ANOVA de dos clasificaciones por rangos de Friedman evidenció que el zolpidem disminuyó de forma significativa el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa a las 9 horas de su administración, en comparación con la línea base y su lavado [$c2r(2)= 6$; ($p<0.05$)] (ver cuadro 4). Asimismo, la administración de GABOB redujo de forma significativa el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa a las 33 horas, en comparación con la línea base [$c2r(2)= 6,1$; ($p<0.05$)], mientras que el porcentaje de inducciones del ritmo alfa fue incrementado de forma significativa a las 9 horas de su administra-

CUADRO 4

Porcentajes medios de las transiciones de un patrón a otro que han resultado significativos en las tres condiciones experimentales de línea base, fármaco y lavado.

Bloqueo del ritmo alfa			
	Línea base	Fármaco	Lavado
Zolpidem	25,48	13,14	27,64
GABOB	27,91	14,44	13,30
Placebo	36,36	29,86	22,29
Inducciones del ritmo alfa			
	Línea base	Fármaco	Lavado
GABOB	21,58	34,41	33,92

ción, en comparación con la línea base [$t(2) = 6,1$; ($p < 0.05$)]. Finalmente, la administración del placebo produjo un decremento del porcentaje de bloqueos del ritmo alfa, comparado con su línea base [$t(2) = 7,1$; ($p < 0.01$)].

Discusión

El ritmo alfa está relacionado con un estado de relajación y menor activación cortical del sujeto (7). En nuestro estudio, al permanecer el sujeto con los ojos cerrados mientras realizaba la prueba de vigilancia, se favorece la aparición de dicho estado de relajación y, por tanto, del ritmo alfa. No obstante, la presentación de los estímulos luminosos tiende a bloquear el ritmo alfa. El bloqueo suele verse reducido tras la administración de benzodiazepinas produciéndose, en consecuencia, una persistencia del ritmo alfa a la estimulación: ante el estímulo luminoso el sujeto no modifica su actividad cortical y sigue manteniendo un ritmo alfa (13), habiéndose establecido una relación entre la persistencia del ritmo alfa y la aparición de sueño, o bien, la desaparición de los bloqueos del ritmo alfa y la tendencia de los sujetos a quedarse dormidos (2, 5). En nuestro trabajo, además de evaluar de qué modo afecta un hipnótico benzodiazepínico (diazepam) a la activación cortical de los sujetos durante la realización de la prueba de vigilancia, hemos evaluado también los posibles efectos residuales de hipnóticos no-benzodiazepínicos sobre la activación cortical, ya que no hemos encontrado ningún trabajo en la literatura que examine el efecto de dichas sustancias sobre la activación cortical durante la realización de una prueba de vigilancia.

No hemos podido constatar que el diazepam produzca efectos residuales significativos sobre la actividad cortical ni a las 9 horas ni a las 33 horas de su administración. Aunque esta benzodiazepina redujo el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa, incrementó el porcentaje de persistencias del ritmo alfa a las 9 horas y presentó un menor porcentaje de persistencias del ritmo beta a las 33 horas de su administración, no se alcanzó la significación estadística. Resultados similares han sido descritos recientemente por Sierra y cols. (15) en sujetos sanos a las 11 horas de la administración de la benzodiazepina.

Por otra parte, el zolpidem fue la sustancia que pro-

dujo una mayor cantidad de bloqueos del ritmo alfa a las 33 horas de su administración (condición de lavado), lo que nos sugiere una acción opuesta a la producida por las benzodiazepinas, indicando un efecto facilitador sobre el estado de activación de los sujetos, en concordancia con lo descrito en la literatura sobre la acción de los hipnóticos de vida media corta (16). Este efecto podría estar relacionado con la ausencia de un incremento significativo en los tiempos de reacción de los sujetos descrita a las 9 y 33 horas de la administración de 10 mg de zolpidem (9).

El GABOB produjo un marcado descenso en el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa a las 9 y 33 horas de su administración, en comparación con la línea base, así como un incremento significativo en la inducción del ritmo alfa a las 9 horas de su administración. Dichos resultados son los que normalmente se esperan tras la administración de benzodiazepinas de vida media intermedia/larga. Estas sustancias suelen producir, además de un descenso en el bloqueo del ritmo alfa, un incremento en la inducción del ritmo alfa (3). En concreto, Luna-Villegas y Fernández-Guardiola (8) comprobaron que los sujetos con un tiempo de reacción lento suelen mostrar un mayor número de inducciones del ritmo alfa en comparación con los sujetos rápidos durante una prueba de vigilancia. Por su parte, Morrell (11) observó que los bloqueos del ritmo alfa estaban en estrecha relación con el tiempo de reacción de los sujetos, mientras que Fanjul-Moles y cols. (1) comunicaron que el delta-9-tetrahidrocannabinol provocaba un incremento en la inducción del ritmo alfa ante estímulos luminosos en una prueba de vigilancia similar a la realizada en nuestro estudio. Estos trabajos sugieren que un tiempo de reacción lento podría estar relacionado con la presencia de un patrón cortical caracterizado por un aumento en la inducción del ritmo alfa y un decremento en los bloqueos del ritmo alfa. En definitiva, de acuerdo a nuestros resultados, el GABOB produjo algunos de los efectos residuales característicos de las benzodiazepinas sobre la actividad EEG cortical. Estos patrones de actividad cortical suelen coincidir en el caso de las benzodiazepinas con un incremento en el tiempo de reacción. Ninguno de los estudios revisados en la literatura evalúa la posible existencia de efectos residuales del GABOB sobre la atención y, en particular, sobre la actividad cortical y el tiempo de reacción; por tanto, no podemos establecer ningún tipo de contrastación con nuestros resultados.

Finalmente, la administración del placebo ocasionó un marcado decremento en el porcentaje de bloqueos del ritmo alfa a las 33 horas de su administración. Dicho resultado sugiere un efecto residual, así como un notorio «efecto placebo», sobre la actividad cortical. Este efecto ha sido recientemente descrito en un trabajo previo de nuestro grupo sobre el sueño (17). Asimismo, Sierra y cols. (15) han hallado resultados similares en voluntarios sanos, sugiriendo que los cambios producidos por el placebo sobre la actividad cortical podrían explicarse por las propias expectativas que el sujeto desarrolla cuando ingiere una determinada sustancia. En nuestro estudio, como los sujetos ingerían todas las noches antes de acostarse las cápsulas con características físicas idénticas, tal vez podían pensar

que se trataba de una sustancia que podía tener algunos efectos sobre el sueño y la atención.

Agradecimientos

Agradecemos la inestimable ayuda prestada por Ma. José Blanca Mena en el análisis estadístico de los da-

tos, de los técnicos en polisomnografía Isidoro Camacho y Fernando Jiménez, y de Raúl Cardoso por su ayuda en el trabajo de ilustración y dibujo. El doctor Gustavo Luna-Villegas falleció recientemente, durante el proceso de redacción de este trabajo. La labor documental estuvo a cargo de Graciela Valencia M.

REFERENCIAS

1. FANJUL-MOLES ML, FERNANDEZ-GUARDIOLA A, SALGADO A, AYALA F: Efecto del delta-9-tetrahydrocannabinol en la atención del ser humano. *Cuad Cient SEMESAM*, 10:99-116, 1979.
2. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, MEJIA-BEJARANO C, ROLDAN E, BERMAN D: EEG and reaction time changes during intermittent sensory stimulation in humans. *Bol Inst Est Med Biol*, 23:101-143, 1965.
3. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, SALIN R, AGUILAR-JIMENEZ 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 psicotropos. *Compend Investig Clin Latinoamer*, 2:55-63, 1983.
4. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, JURADO JL, AGUILAR-JIMENEZ E: 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. *Curr Therap Res*, 6:1000-1009, 1984.
5. GASTAUT H, BERT J: Electroencephalographic detection of sleep induced by repetitive sensory stimuli. En: Wolstenholme G (ed.). *The Nature of Sleep*, pp. 260-271. Churchill, Londres, 1961.
6. KIRK RE: *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. Wadsworth Publishing Company, California, 1968.
7. LUNA-VILLEGAS G: Psicobiología de la atención: evolución temporal del proceso de la expectación en humanos bajo programas de estimulación estocástica y de intervalos fijos. *Anales, IMP*, 1:143-151, 1990.
8. LUNA-VILLEGAS G, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: 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, IMP*, 2:71-83, 1991.
9. LUNA-VILLEGAS G, VERA F, NAVARRO JF, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Residual impairment of reaction times provoked by hypnotics as a function of the stimulation pattern during a vigilance task. *J Psychophysiol*, 8:349, 1994.
10. MATOUSEK M: Medida EEG del nivel de alerta. En: Buela-Casal, Navarro JF (eds.). *Avances en la Investigación del Sueño y sus Trastornos*, pp. 229-239, Siglo XXI, Madrid, 1990.
11. MORRELL LK: Some characteristics of stimulus-provoked alpha activity. *EEG Clin Neurophysiol*, 21:552-561, 1966.
12. OTT H: Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics? En: Hindmarch I, Ott H, Roth T (eds.). *Sleep Benzodiazepines and Performance*, pp. 133-151, SpringerVerlag, Berlín, 1984.
13. SIERRA JC: Efectos residuales del diazepam sobre la vigilancia y la activación. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, Granada, 1992.
14. SIERRA JC, FERNANDEZ-GUARDIOLA G, LUNA-VILLEGAS G, BUELA-CASAL G: Efectos residuales de las benzodiazepinas sobre la atención en humanos. *Psicothema*, 5:277-291, 1993.
15. SIERRA JC, LUNA-VILLEGAS G, BUELA-CASAL G, FERNANDEZGUARDIOLA A: The assessment of residual effects of a single dose of diazepam on visually-defined EEG patterns. *J Psychopharmacology*, 11:367-372, 1997.
16. VERA F, NAVARRO JF: Nuevos hipnóticos no benzodiazepínicos. I. Imidazopiridinas. *Vigilia/Sueño*, 8:56-67, 1996.
17. VERA F, LUNA-VILLEGAS G, FERNANDEZ-MAS R, NAVARRO JF, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Effect of the administration of gabaergic agonists of the gaba_B/bdz receptor on sleep in human subjects. *Salud Mental*, 22(3):5-13, 1999.



CISMAD CENTRO DE INFORMACION EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES

Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo

El Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del IMP, informa que se encuentran ya a disposición de los interesados las Guías Bibliográficas sobre Salud Mental, Adicciones y Alcoholismo, recientemente publicadas.

Estas Guías Bibliográficas contienen una recopilación de todas las publicaciones producidas por los investigadores de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales desde su fundación hasta 1997, y tienen por objeto ofrecer a los investigadores, estudiantes y público en general, una herramienta para conocer los principales avances de la investigación científica desarrollada en torno a esta temática.

Las Guías pueden ser consultadas y/o adquiridas en las instalaciones del CIMAD, de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx