

M  
E22 e  
2003

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO

**EFFECTOS DEL SUEÑO SOBRE EL PROCESO DE CONSOLIDACIÓN  
DE LA MEMORIA**

**SEMINARIO DE TITULO PRESENTADO A LA FACULTAD DE MEDICINA  
PARA OPTAR AL TITULO DE PSICOLOGO Y AL GRADO DE LICENCIADO  
EN PSICOLOGIA**

**ESCUELA DE PSICOLOGIA**

**POR**

**KATICA BORIC BRENET  
IRINA GALLI GONZALEZ  
ALONSO ORTEGA GONZALEZ  
LEONARDO ZUÑIGA OGUETA.**

**PROFESOR PATROCINANTE:  
PS. JAIME MELENDEZ VERGARA**

**VALPARAISO, CHILE**

**ENERO 2003**



N.º 52586  
Rep. 5529



## RECONOCIMIENTOS

Este Seminario de Titulación es el fruto de un largo año de esfuerzo y trabajo, en el cual cada uno de nosotros terminó formando parte de un equipo de investigación gracias al aporte desinteresado de muchos colaboradores. No queremos dejar pasar la oportunidad para agradecer públicamente el esfuerzo, tiempo e incluso la preocupación más allá de lo académico que nuestros colaboradores demostraron.

En primer lugar deseamos agradecer a nuestro profesor guía, Sr. Jaime Meléndez Vergara, quien más allá de lo formalmente establecido trabajó conjuntamente con el equipo, siendo pieza clave para el desarrollo de la investigación. De igual forma queremos agradecer a nuestro Director de Escuela, Sr. Domingo Asún Salazar, quien no solo nos facilitó en todo momento la ejecución de la investigación, sino además, gracias a su gestión se pudo llevar a cabo este seminario.

Una especial mención para la profesora Srta. Ana María Cárdenas, Farmacóloga de nuestra Universidad quien nos orientó a lo largo de todo nuestro Seminario y para el profesor Sr. Alberto Caro, Estadístico de nuestra Escuela, quien nos prestó asesoría en el análisis de los datos obtenidos. De igual forma quisiéramos agradecer a los profesores, Sres. Andrés Gacitúa, Errol Dennis y Carlos Clavijo, quienes nos orientaron y contribuyeron con sus conocimientos personales a la realización de nuestro trabajo. Tampoco quisiéramos dejar de mencionar a los Médicos Dres. Juan Contreras y Rosemarie Brenet, quienes prestaron su apoyo profesional en diversas fases de la investigación.

En la realización de nuestra investigación también se hicieron presentes los alumnos de cuarto año de la carrera de Medicina de nuestra Universidad Sres. Sergio Jiménez y Javier Díaz quienes colaboraron directamente en la realización del ensayo clínico.

Finalmente, nuestro Seminario de Título no podría haberse llevado a cabo sin la importante colaboración de cada una de las personas que participaron de la muestra utilizada para nuestra investigación, particularmente agradecer a los alumnos de las Escuelas de Psicología y Fonoaudiología, quienes gentil y desinteresadamente realizaron las pruebas requeridas para nuestro estudio.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RECONOCIMIENTOS</b> .....	i
<b>TABLA DE CONTENIDOS</b> .....	iii
<b>TABLA DE FIGURAS</b> .....	v
<b>RESUMEN</b> .....	vi
<b>CAPITULO</b>	
<b>I</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> ..... 2
<b>II</b>	<b>OBJETIVOS</b> ..... 5
	<b>MARCO TEORICO</b> ..... 7
	Introducción..... 7
	Memoria..... 8
<b>III</b>	Proceso de Consolidación de la Memoria..... 23
	Sueño..... 30
	Fármacos Hipnóticos..... 41

<b>IV</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>51</b>
<b>V</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>80</b>
<b>VI</b>	<b>DISCUSION FINAL.....</b>	<b>88</b>
<b>VII</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>91</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>96</b>
	Anexo I: Consentimiento Informado.....	97
	Anexo II: Plantilla MMPI para Corrección Computacional.....	99
	Anexo III: Cuestionario de Salud y Hábitos.....	101
	Anexo IV: Cuestionario de Examen Médico.....	104
<b>VII</b>	Anexo V: Instrumentos.....	106
	Anexo VI: Cuestionario de Seguimiento.....	113
	Anexo VII: Régimen Liviano.....	115
	Anexo VIII: Datos Estadísticos.....	118
	Anexo IX: Tabla de Frecuencia de Síntomas.....	134

## TABLA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema de las distintas modalidades de la Memoria.....	15
Figura 2	Definición Esquemática de la Amnesia Retrógrada y Anterógrada.....	21
Figura 3	Diagrama de flujo de la Neuroanatomía subyacente al Proceso de Consolidación de la Memoria.....	22
Figura 4	Registro Poligráfico del Ciclo Sueño-Vigilia.....	33
Figura 5	Ciclo del Sueño en una Noche .....	35
Figura 6	Ciclo del Sueño Alterado.....	37
Figura 7	Receptor GABA.....	43
Figura 8	Estudio Comparativo entre Zolpidem y Placebo.....	46
Figura 9	Diseño Experimental.....	56
Figura 10	Matrices de Comparación.....	57

## RESUMEN

Esta investigación tiene por objetivo estudiar la importancia del Sueño en los procesos de Consolidación de la Memoria en general, y de la Memoria Declarativa Semántica Conceptual y No Conceptual en particular; además observar si la consolidación se ve afectada al desestructurar el Sueño, por medio de fármacos hipnóticos.

En relación con lo anterior, en el Marco Teórico, se desarrollan cuatro temas que apuntan hacia el entendimiento del problema de investigación: Memoria, Proceso de Consolidación de Memoria, Sueño y Fármacos Hipnóticos.

Con respecto a la Metodología, esta se basa en un Estudio de tipo Explicativo, con un Diseño Experimental de Campo, el cual se realizó con el propósito de observar los efectos de diferentes sustancias en torno a la consolidación de la memoria declarativa semántica conceptual y no conceptual, en un ambiente más natural.

El presente trabajo se enmarca dentro de una línea de investigación en el área de la Neuropsicología y de la Psicología Cognitiva, donde esta experiencia de trabajar con psicofármacos constituye una primera aproximación y sienta un precedente para futuros estudios.

Los Resultados obtenidos en esta investigación pretenden entregar un mayor entendimiento a las áreas de Psicofarmacología y a la investigación sobre la Memoria Humana.

*La Memoria es el Centinela  
del cerebro.*

*William Shakespeare*

## CAPITULO I

### PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En la presente investigación nos ocupan principalmente dos problemas que están íntimamente relacionados, y que expondremos por separado sólo con fines explicativos. El primero de ellos tiene relación con los efectos deletéreos que algunas sustancias hipnóticas tienen sobre el proceso de consolidación de la memoria, y el segundo con la importancia del sueño fisiológico para el proceso de consolidación de la memoria.

Esto surge a partir de la observación que en algunos sujetos que se encuentran bajo tratamiento con sustancias hipnóticas, se han observado ciertos fenómenos amnésicos, principalmente amnesia de tipo anterógrada. Algunos investigadores (Brunner et al, 1991; Declerck et al, 1992; Kim et al, 1993; Trashsel et al, 1990; Nakajima et al, 2000; Saletu-Zyhlarz et al, 2000) señalan que las sustancias antes mencionadas provocarían una desestructuración en la arquitectura del sueño, con ello, entorpeciendo el proceso de consolidación. Diversos estudios (Maquet, 2001; Stickgold et al, 2001) evidencian la importancia de algunas fases del ciclo de sueño para el proceso antes mencionado. Por una parte, algunos resaltan la importancia de la fase REM, en la que se producirían reactivaciones de ciertos grupos neuronales (Maquet, 2001), reforzando así la huella psicofisiológica o engrama que permite que el material adquirido se consolide en la memoria a largo plazo. Por otra parte, hay estudios (Plihal & Born, 1997) que destacan el rol de la fase de sueño de ondas cortas (SWS, del inglés "Short Wave Sleep"), particularmente de las etapas 3 y 4, en la consolidación de la memoria. Así, podemos encontrar diferentes tipos de estudios, que apoyan a una u otra hipótesis, e incluso algunos que describen ciertos tipos de consolidación que no estarían mediados por el ciclo de sueño (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997 citados en Maquet 2001).

No obstante, la conclusión previa que podemos extraer a partir de la revisión bibliográfica actualizada es que, más allá del rol específico que pueda cumplir alguna etapa del ciclo de sueño en particular, es más bien el período de sueño en su totalidad el que proveería condiciones favorables para lograr una mejor consolidación.

En resumen, lo que acá nos ocupa principalmente es observar si existe una influencia de las sustancias hipnóticas en la composición de la arquitectura del sueño, alterando con ello el proceso de consolidación de la memoria, y además observar la importancia del ciclo de sueño en la consolidación de la memoria en general, y en particular de la memoria declarativa de tipo semántica.

De lo anteriormente expuesto podemos plantear nuestros problemas de investigación por medio de las siguientes preguntas:

- ¿Provocan las sustancias hipnóticas efectos deletéreos sobre el proceso de consolidación de la memoria?.
- ¿Influye el Sueño en el Proceso de Consolidación de la información?.

*Una cabeza sin Memoria es  
como una fortaleza sin guarnición.*

*Napoleón Bonaparte*

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

- Estudiar experimentalmente alteraciones del proceso de consolidación de la memoria, mediante la utilización de fármacos que alteran la arquitectura del sueño, provocando una reacción aguda en sujetos normales, para evidenciar si el sueño juega o no un rol importante en el proceso de consolidación.

#### **Objetivos Específicos**

- Comparar el efecto de benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos sobre la consolidación de la memoria.
- Evaluar el efecto del sueño sobre la consolidación en Memoria Declarativa Semántica mediante la utilización de Placebo.
- Comparar el efecto de los fármacos sobre la consolidación de la memoria, tanto en individuos pertenecientes a un grupo diurno como a uno nocturno.

*Gracias a la Memoria se da en los Hombres  
lo que se llama experiencia.*

*Aristóteles.*

## **CAPITULO III**

### **MARCO TEORICO**

#### **INTRODUCCIÓN**

Con el propósito de esclarecer nuestro problema de investigación, creemos importante mencionar las posturas teóricas que subyacen a éste.

Según lo descrito en la extensa literatura, y en lo que basamos los capítulos de nuestro Marco Teórico, podemos llegar a un consenso y decir que el proceso de consolidación de memoria se ve facilitado mediante el Ciclo del Sueño, sin importar cual etapa de éste influye sobre la consolidación de un determinado tipo de memoria.

Ahora bien, existen diversos factores que podrían influir sobre la estructura del ciclo del sueño, como son por ejemplo, los fármacos hipnóticos. Entonces, si éstos alteran el ciclo del sueño, subsecuentemente se debería alterar el proceso de consolidación de la memoria, causando finalmente un deterioro en la memoria en general.

Es por esto, que a continuación, ahondaremos en cada uno de los temas subyacentes, para así lograr un mayor entendimiento.

## MEMORIA

Podemos entender a la memoria como la “facultad psíquica por medio de la cual se retiene y recuerda el pasado” (Real Academia Española, 2001). A su vez, se puede considerar a la memoria como la retención o almacenamiento de lo que conocemos del mundo (Kandel et al, 1997), y así, la lista de definiciones podría extenderse mucho más, cada una aportando una visión sutilmente diferente. De igual forma, durante todo el curso de la época moderna se ha tratado y discutido el problema de la memoria, y dos concepciones últimas parecen haberse enfrentado: la que define la memoria como la *“huella psicofisiológica dejada por las impresiones en el cerebro y reproducible mediante leyes de asociación”*, y la que ha tendido a considerarla como un *“puro fluir psíquico”*. Descartes había ya distinguido entre dos formas de memoria: la “memoria corporal”, consistente en “vestigios o pliegues” dejados en el cerebro, y la “memoria intelectual”, que es fundamentalmente espiritual (Ferrater-Mora, 1999, citando a Laporte, 1950,). Sin embargo, otras definiciones consideran a la memoria como un proceso unitario que básicamente consiste en la retención del hecho recordado y su posterior reminiscencia (Ferrater-Mora, 1999, citando a James, 1890).

Los primeros estudios experimentales sobre memoria, fueron realizados por el filósofo alemán, Herman Ebbinghaus en el siglo XIX (citado en Ruiz-Vargas, 1991), antes de él, sólo médicos neurólogos se habían interesado en este fenómeno. Este autor, se propuso objetivar y medir la unidad básica de la memoria en una situación experimental, por lo que su aporte fundamental fue el entregar un procedimiento estandarizado y controlado para el estudio cuantitativo de la retención y el olvido.

Los siguientes aportes al estudio de la memoria fueron expuestos por el psicólogo Frederic Bartlett en 1932. Él criticó la investigación de Ebbinghaus considerando sus resultados como no aplicables a la vida cotidiana. De acuerdo a las conclusiones de su investigación, Bartlett postuló que el

recuerdo es un proceso esquemático basado en la experiencia vivida y su posterior interpretación. (Ruiz-Vargas, 1991)

Podríamos decir que los aportes teóricos fundamentales al estudio de la memoria, que se han desarrollado con posterioridad a los autores antes mencionados, provienen desde la Neuropsicología con su representante Luria, de la Psicología Cognitiva y desde la Teoría del Procesamiento de la Información. Éstos, establecen la importancia de la interdependencia entre la memoria y el resto de los procesos mentales.

El principal aporte de la Teoría Procesamiento de Información, al realizar su analogía mente-computador, ha posibilitado la generación de diversos modelos, los que facilitan la descripción estructural de la memoria, y entregan una explicación de cómo funciona.

Dentro de este enfoque han existido diversos modelos que han ido evolucionando de una perspectiva más bien estructural, basados en la transferencia de información de una estructura a otra, como por ejemplo el modelo de Atkinson & Shiffrin (1968); pasando por modelos más funcionales, que se centran en los procesos de información subyacentes a estas estructuras (Niveles de Procesamiento de Craik & Lockhart, 1972), y por último llegando a los modelos más recientes, los cuales integran ambas perspectivas (Cruz de Malta de Broadbent, 1984, y el Modelo de Cowan, 1988). (Ruiz-Vargas, 1991)

Uno de los cambios más trascendentales del concepto de memoria, fue pasar de ser considerada como un proceso unitario a un proceso en paralelo y subdivisible, en “subprocesos” (Estévez-González et al, 1997).

A lo largo de los años, diversos autores han abogado por considerar a la memoria desde una visión no unitaria, como los son Schacter (1985), Tulving (1985) y Squire (1987) entre otros; aceptando que la memoria es sólo el nombre genérico de varios sistemas cerebrales-conductuales-cognitivos, separables pero interrelacionados (memoria, atención, concentración, aprendizaje, etc.)

Por lo tanto, podríamos decir que la memoria no es sólo una habilidad para almacenar y recordar información, sino que la memoria puede ser considerada como un complejo sistema de procesamiento de información que opera a través de distintos subprocesos, tales como almacenamiento, codificación, construcción, reconstrucción y recuperación de la información. Además, nos permite acceder a nuestro pasado, pero además orientar y organizar nuestra conducta actual y futura. (Estévez-González et al 1997; Aguado-Aguilar 2001).

De forma paralela a este proceso, continuamente estamos adquiriendo información y conocimientos nuevos, lo que realizamos gracias a otro proceso subyacente que denominamos ‘aprendizaje’.

Puesto que, el aprendizaje implica siempre alguna forma de adquisición de información y, por ello, una modificación del estado de la memoria del sujeto, puede decirse que, aprendizaje y memoria son procesos interdependientes (Estévez-González et al 1997; Aguado-Aguilar 2001), difícilmente separables, y que con frecuencia son incluidos dentro del concepto de “memoria”(Estévez-González et al 1997).

Por lo tanto, la capacidad del cerebro para aprender implica la capacidad de éste para recordar, y ambas pueden resumirse en el potencial del cerebro para adquirir información.

### *Clasificación de los Subsistemas de Memoria*

La distinción que se hace en psicología entre aprendizaje y memoria, es más que nada, una forma conveniente de organizar nuestros conocimientos sobre los procesos biológicos de adquisición de información. No debemos caer en el error de considerar el aprendizaje como un proceso y la memoria como un estado, es decir, el aprendizaje como adquisición y la memoria como registro o depósito de lo adquirido. Es importante recalcar que al hablar de ‘memoria’ no nos estamos refiriendo a ésta como un proceso unitario (Estévez-González et al, 1997), ya que la memoria es en sí misma un proceso dinámico (Aguado-Aguilar 2001).

Por consiguiente, para una clasificación adecuada se debería utilizar una tipología multidimensional, en la que debemos considerar al menos tres parámetros o dimensiones: el “secuencial”, el de “contenido”, y el parámetro “temporal”, (Estévez-González et al, 1997).

El *parámetro secuencial* describe el proceso de memoria -denominado también proceso mnésico- dividiéndolo en varias fases sucesivas. La primera fase sería la de recepción y registro de la información la cual corresponde a la memoria sensorial, y por lo tanto, dependiendo del tipo de información (ya sea auditiva, visual, etc.) le corresponderá la modalidad sensorial específica a utilizar. La fase de codificación o “encoding” es necesaria para reforzar la adquisición de la información. Luego existe la fase de modificación gradual o “consolidación” de la información, la cual posibilita el almacenamiento de la información. A continuación subsigue la fase de recuperación o “retrieve” y la fase de evocación o recuerdo (en inglés: “Recall”).

El *parámetro de contenido* se refiere a la manera en que la información es recuperada o evocada, es decir, si la información puede ser declarada o explicitada diremos que el proceso que subyace a esto sería el de “memoria declarativa, explícita o intencional”. De otro modo, si la información adquirida no puede ser declarada, pero puede ser demostrada por medio de algún procedimiento o acción

(generalmente de tipo motriz), diremos que el proceso subyacente a esto sería el de memoria no declarativa o implícita o procedural” (Estévez-González et al 1997).

El *parámetro temporal*, divide la memoria en dos tipos, que son, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo, esto en función del tiempo que la información adquirida permanece en nuestra memoria.

### ***Memoria a Corto Plazo (MCP)***

Nos permite manejar información durante un período de tiempo limitado, aproximadamente unos 30 segundos. Es una memoria en funcionamiento donde la información precedente, tanto del almacén sensorial como del almacén a largo plazo, se procesa conscientemente. Su función es la de mantener pequeñas cantidades de información durante este breve período de tiempo. Según Miller (1956, citando en Carretero, 1984) se muestra claramente que esta capacidad oscila entre 7 +/- 2 elementos, pudiéndose recodificar en unidades mayores con significado o “chunks”.

El proceso neurocognitivo que subyace en la memoria a corto plazo es conocido como “working memory” (memoria de trabajo). Este tipo de memoria fue propuesto por Baddeley en 1992, y como el mismo explica, es el modo de operar de la memoria corto plazo, permitiéndonos razonar, solucionar problemas, efectuar cálculos mentales, comprender el lenguaje y realizar funciones ejecutivas (Estévez-González, et al, 1997).

### ***Memoria a Largo Plazo (MLP)***

La información que entra en MLP puede durar minutos, meses incluso años, caracterizándose por tener una capacidad ilimitada de almacenaje.

La MLP no es un sistema unitario, sino que, se considera como un sistema separable en diferentes subsistemas que se integran e interactúan en una unidad dinámica y sistémica propia (Ruiz-Vargas, 1991)

Diversos autores han postulado la existencia de diferentes subsistemas de la MLP. Tulving (1972, citado en Ruiz-Vargas, 1991), realizó la primera diferenciación entre los subsistemas "memoria episódica y memoria semántica". Definió la *memoria episódica* como el recuerdo de los acontecimientos pasados de la vida de una persona. Se trata de un sistema mnésico para la información relativa a episodios fechados temporalmente y localizados espacialmente. Este tipo de memoria, almacenaría la biografía de cada uno, permitiéndonos mantener nuestro sentido de identidad, recordar quienes hemos sido y quienes somos actualmente. (Estévez-González et al, 1997). Por otro lado, la *memoria semántica* se refiere al conocimiento del mundo. Este sistema representa la información organizada como hechos, conceptos y vocabulario. A diferencia de la memoria episódica, esta memoria no contiene parámetros espacio temporales, ni se refiere a sucesos de nuestro pasado.

Una segunda diferenciación de subsistemas de MLP, es la distinción entre *memoria declarativa* y *memoria procedimental o procedural*. Estos términos fueron acuñados por primera vez por Squire & Cohen (1984, citado en Ruiz-Vargas, 1991). La memoria declarativa es aquella que está accesible al recuerdo consciente e incluye hechos, episodios, listas, relaciones e itinerarios de la vida cotidiana. Recibe este nombre porque todo el conocimiento representado en este sistema puede ser "declarado", es decir, traído verbalmente en forma de proposiciones, o no verbalmente en forma de imágenes. El contenido de esta memoria se refiere básicamente a "Saber qué" (Ruiz-Vargas, 1991). La memoria procedimental, en cambio, es la que está contenida en las habilidades o destrezas perceptivas, motoras y cognitivas adquiridas y sólo podemos acceder a ella a través de la acción y es muy difícil expresarla verbalmente. El contenido de esta memoria es "Saber cómo". (Ruiz-Vargas, 1991)

La tercera distinción entre subsistemas, es la diferencia entre *memoria explícita* y *memoria implícita* (Graf & Schacter, 1985, citado en Carlson, 1993). Ésta, se basa en la suposición que recordar implica la recuperación consciente o explícita de la información; por lo tanto, la memoria explícita se da cuando la ejecución de una tarea requiere del recuerdo consciente de experiencias previas.

Por el contrario, la memoria implícita se da cuando la ejecución de una tarea se ve facilitada en ausencia de recuerdo consciente.

Como se puede observar, los diferentes subsistemas tienden a traslaparse, y por esto mismo, es que distintos autores han propuesto distintas formas de clasificarlos.

La clasificación propuesta por Squire en 1989 (citado en Ruiz-Vargas, 1991) postula que la MLP se subdivide en memoria declarativa y memoria No declarativa. A su vez, la primera se subdivide en memoria episódica y en memoria semántica. La segunda, por su parte, se divide en destrezas, priming, condicionamiento y otros. (Ver Fig. 1). Estévez-González et al. (1997) proponen una clasificación dónde además de incluir las diferentes conceptualizaciones de memoria recién descritas, realizan nuevas distinciones que complementan los modelos clasificatorios antes descritos.

Según esta clasificación, la memoria declarativa, se puede subdividir a su vez en secundaria (reciente) y terciaria (remota), según la cantidad de tiempo que permanezca la información en la memoria.

La memoria secundaria dura de minutos a días, y es también llamada memoria reciente. Dentro de ella, podemos distinguir un subtipo denominado “memoria de las actividades cotidianas” o “everyday memory”, la que engloba a su vez a la memoria retrospectiva (hacia el pasado, es decir, lo que se ha hecho recientemente, dónde y cuándo se ha hecho,) y a la memoria prospectiva (hacia el futuro, es decir, las tareas que debemos realizar más adelante). Estos tipos de memoria nos permiten vivir en sociedad (Estévez-González et al, 1997), ya que, a través de ellas planificamos y

organizamos nuestras acciones, posibilitando el recuerdo de sucesos o información importante para desenvolvemos en nuestras actividades habituales. (Ver Figura 1)

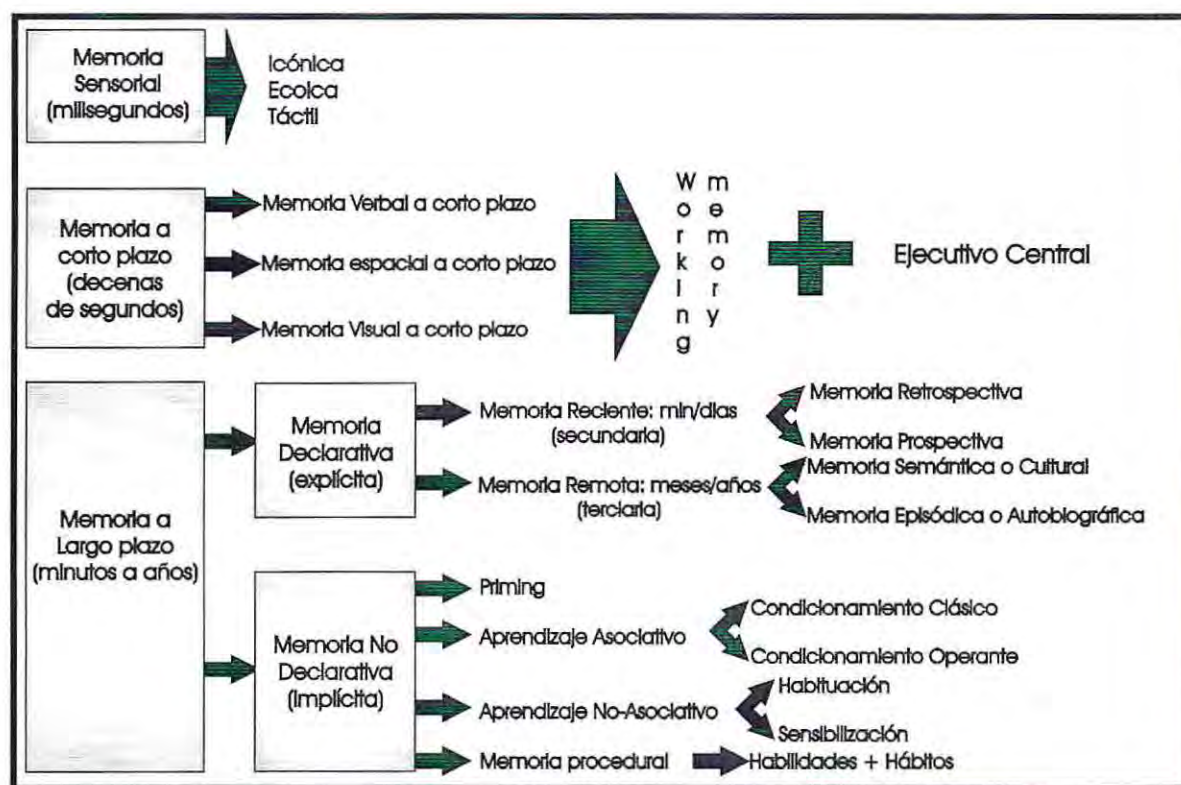


Figura 1. Esquema de las distintas modalidades de memoria. Adaptado de Barraquer-Bordas, Ll., Estévez-González, A., García-Sánchez, C., (1997).

La memoria terciaria dura desde meses, años o incluso, hasta toda la vida. Este tipo de memoria es conocido comúnmente como Memoria a Largo Plazo, o bien, memoria remota.

Dentro de la Memoria Remota podemos diferenciar entre Memoria Semántica o Cultural y entre memoria episódica o autobiográfica..

La Memoria No-Declarativa (Squire, 1989, citado en Carlson, 1993) o Implícita (Schacter, 1985, citado en Carlson, 1993) o Memoria Procedimental (Winograd, 1975, citado en Carlson, 1993), es lo que en realidad se aproxima a la concepción de aprendizaje, porque es la que nos referimos bajo la denominación de habilidades y cambios en el rendimiento y en la conducta que registramos por

influencias de pasadas experiencias. No suele requerir intención ni conciencia, por ello también es denominada memoria inconsciente (Estévez-González et al, 1997).

### *Memoria Declarativa Semántica*

Cuando utilizamos nuestra memoria, por ejemplo, cuando un estudiante se somete a un examen, para el cual debe aprender ciertos contenidos, es necesario que conozca con anterioridad los significados de las palabras que aparecen en libros de los cuales estudia. Lo mismo sucede en una situación experimental, donde se le pide a los sujetos que memoricen un listado de palabras. Se asume que los participantes conocen previamente los significados de las palabras que van a memorizar, si no fuese así, la tasa de memorización de los sujetos sería evidentemente inferior. Este fenómeno se puede evidenciar cuando se le pide a un sujeto, memorizar un listado de palabras “no conceptuales”, esto es, palabras no ligadas a conceptos (por ejemplo: ifjuti, alledo, renajto, etc.), ya que les es más difícil memorizar este tipo de palabras que las conceptuales.

Por lo tanto, en definitiva, muchos de los fenómenos de la memoria dependen de los conocimientos previos que tenga el sujeto, a la situación de memorización (Andarraga, 1991)

Estos conocimientos están contenidos en la memoria, pero más específicamente, configuran un nivel especial, que es la *Memoria Semántica*. Por lo tanto, podemos considerar a esta memoria, como un “vasto almacén de conocimientos acerca de los significados de las palabras y las relaciones entre estos significados” (Andarraga, 1991)

Sin embargo, Andarraga (1991), define a la Memoria Semántica como algo más amplio y complejo: *“Nuestra memoria semántica contiene una especie de réplica o representaciones del mundo, que incluyen no sólo conceptos que representan clases de cosas, sino toda una maraña de relaciones jerárquicas, de inclusión, de pertenencia, de causalidad, etc. En nuestra memoria semántica están*

*representados aquellos aspectos estables del mundo que conocemos y podemos expresar con palabras. Así, la memoria semántica da cuenta del hecho que seamos capaces de establecer correspondencias entre los símbolos del lenguaje y los fenómenos del mundo". (Andarraga, 1991, p. 207)*

Ahora bien, el primer autor en introducir el concepto de memoria semántica fue Tulving en el año 1972 (citado en Andarraga, 1991), diferenciándola de la memoria episódica. Mientras los contenidos de la memoria episódica se basan en eventos, los de la memoria semántica se basan en significados conceptuales y en el conocimiento general. La organización de la memoria episódica es básicamente temporo-espacial, mientras que la de la memoria semántica es conceptual. Por otro lado, los contenidos de la memoria episódica son aquellos que hayan sido explícitamente codificados; no así para la memoria semántica, puesto que este tipo de memoria puede generar y manejar información que nunca se haya aprendido explícitamente; pero que sí esté implícitamente en sus contenidos. Esto se refiere a que esta memoria tiene una "capacidad inferencial", lo que la hace un instrumento poderoso para el ser humano. Por último, tanto la incorporación de nuevos contenidos, como la pérdida de información, es más frecuente en la memoria episódica que en la semántica. Esto sucede, ya que estamos constantemente sometidos a un gran flujo de información episódica, mientras que con el paso de los años, es menos probable adquirir nuevos conocimientos. (Andarraga, 1991)

El fenómeno de la memoria semántica ha sido abordado por diversas teorías y modelos de la psicología cognitiva. El primer modelo que describió el funcionamiento de ésta fue la Teoría de las "Redes Semánticas".

El constructo de "red semántica" fue introducido por el investigador de inteligencia artificial, Ross Quillian (citado en Andarraga, 1991), a fines de la década del 60. Buscando la manera de diseñar un programa computacional que fuera capaz de comprender enunciados del lenguaje natural, se dio

cuenta que lo fundamental no era tanto que el computador conociera el significado de las palabras, sino cuáles eran las características de éstas y con cuáles otros conceptos se relacionan. Así, llegó a la conclusión que “*la comprensión del lenguaje gravita fundamentalmente en un conocimiento del mundo*” (Andarraga, 1991, citando a Quillian, 1968, p.211), y por lo tanto su programa debía resolver el problema de la comprensión, y así fue como se encontró con el problema de la memoria semántica.

Los conceptos, son abstracciones mentales que representan “clases” de objetos, es decir, conjuntos de objetos que tienen ciertas características comunes. Por lo tanto, los conceptos son entidades mentales que subyacen a las palabras y que pueden tener o no un referente en el mundo real. Quillian, entonces, asume dos supuestos básicos. Primero, asume que tales representaciones están profusamente relacionadas entre sí, y que la estructura de esas interrelaciones reproduce la estructura del mundo. En segundo lugar, asume, que el significado de un concepto viene dado por el conjunto de relaciones que éste tiene con otros conceptos.

Entonces, la red semántica surge como una construcción de un formato o código representacional, capaz de formar las características de un grupo de conceptos interrelacionados, cada uno de los cuales adquiere su significado de sus relaciones con los demás.

También existen otros modelos que explican el funcionamiento de la memoria semántica, uno de ellos es el propuesto por los investigadores Smith, Shoben & Rips, el “Modelo de Comparación de Rasgos”. Ellos postulan que un concepto puede representarse como un “conjunto de rasgos”, esto es, como una especie de lista de propiedades, las que darían el significado de un concepto. La relación entre dos o más conceptos, dependería entonces, de las relaciones existentes entre las correspondientes listas de atributos. Así, cuando analizamos una frase, comparamos el conjunto de atributos que constituye los conceptos de esa frase (Andarraga, 1991).

Otro enfoque explicativo sobre el funcionamiento de esta memoria es La Teoría de los Esquemas. Esta propone que, lo que almacenamos en la memoria semántica, serían precisamente estos tipos de estructuras. Un esquema es una representación mental de los aspectos comunes a un conjunto amplio de cosas o situaciones. Los esquemas son más versátiles que las redes semánticas o los conjuntos de rasgos, y su utilización se puede observar en diversas funciones cognitivas. (Andarraga, 1991).

### *Amnesias*

Llegar a la eventual localización anatómica de las distintas funciones mnésicas se ha logrado a través del estudio de pacientes tanto con lesiones cerebrales, como pacientes postoperados, quienes han presentado déficit mnésicos (como lo son las amnesias) tras la extirpación o lesión de determinadas zonas cerebrales. Estas pueden dificultar el almacenamiento de la información recientemente adquirida, o la evocación de memorias establecidas antes de producirse la lesión, trastornos conocidos como “amnesia anterógrada” y “amnesia retrógrada”, respectivamente. (Mora, 1993)

Se considera que la *Amnesia Anterógrada* reflejaría un trastorno en algunas etapas del procesamiento de la información, es decir, en el almacenamiento, consolidación o evocación (Mora, 1993). También puede ser definida como una incapacidad para aprender y retener hechos nuevos, y en un comienzo se había considerado como un déficit de la memoria episódica, aunque actualmente algunos autores ven más adecuado pensar que el déficit alcanza también a la memoria semántica, igual que en la amnesia retrógrada (Mora, 1993).

Este tipo de amnesia fue por primera vez observado y denominado como tal, por los investigadores Scoville y Milner en 1957 (citado en Pinel, 2001). Ellos estudiaron a H.M, un varón que a los 27 años de edad le fueron extirpados las partes mediales de sus lóbulos temporales (dos tercios del

hipocampo, giro parahipocampal, corteza anterior temporal, uncus y la amígdala), como tratamiento para un caso grave de epilepsia.

Tras la operación, H.M, presentó una amnesia anterógrada grave. Su MCP se encontraba dentro de la norma, con un promedio de 6 dígitos de retención; además su capacidad intelectual era totalmente normal. Pero, H.M, en cuanto dejaba de pensar en una experiencia nueva, ésta se perdía para siempre.

Lo anterior, nos indica claramente que los lóbulos temporales mediales cumplen una importante función en el proceso de consolidación de la memoria. (Pinel, 2001) Pero no fue hasta unos años después cuando se le atribuyó una función específica a una de las áreas del lóbulo temporal medial, el hipocampo. En 1986, Squire, Zola-Morgan y Amaral (citados en Pinel, 2001) estudiaron otro caso similar al anterior, R.B (paciente de 52 años de edad, que tras una lesión cerebral isquémica, quedó amnésico), y postularon que los efectos amnésicos de la lobectomía temporal medial bilateral son consecuencia del daño selectivo al hipocampo.

Es importante mencionar que, este tipo de amnesia no sólo se puede observar en pacientes con lesiones o post operados, sino que también se observa como un fenómeno tras la ingesta de ciertos psicofármacos, como lo son las benzodiacepinas.

Por otro lado, tras una lesión cerebral es frecuente que el paciente tenga dificultades para recordar acontecimientos anteriores al momento de la lesión, esto puede remontarse a muchos años antes, pero es más característico que los recuerdos recientes se vean más afectados; lo que se conoce como *Amnesia Retrógrada*. Si bien, existe la probabilidad de que se produzca una recuperación, los sujetos no recuperan su memoria en el período inmediatamente anterior al accidente, esto se puede deber ya sea tanto a una falta de consolidación como a un fallo en la recuperación de la información (Mora, 1993). (Ver figura 2)

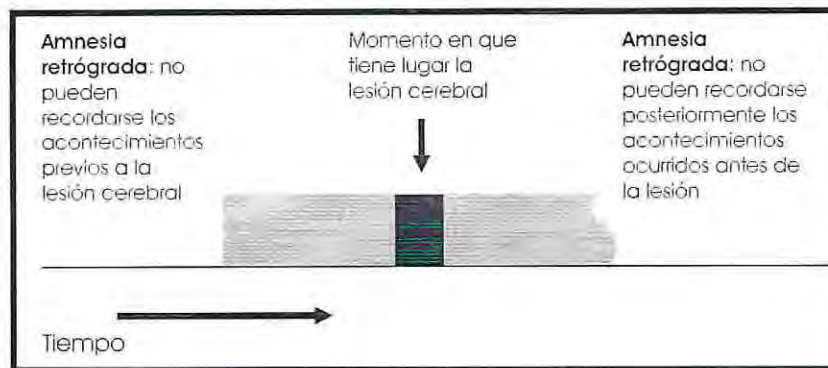


Figura 2. Definición esquemática de la amnesia retrógrada y anterógrada. Adaptado de “Fisiología de la conducta”, Carlson, 1993.

### *Sustratos Neuroanatómicos de la Memoria Declarativa*

Si consideramos entonces a la memoria como un proceso dinámico, que se divide a su vez en distintos subprocesos, diremos que, paralelamente a ello existen diversas zonas cerebrales que contribuyen distintivamente a cada uno de estos subsistemas de memoria, y que además interactúan entre sí para dar origen al fenómeno mnésico.

En primer lugar, podemos señalar que en este proceso están involucradas diversas regiones cerebrales, desde las zonas *subcorticales*, hasta las más desarrolladas zonas cerebrales correspondientes a la *corteza cerebral*.

Estudios indican que los sustratos neuroanatómicos de la memoria declarativa, se sustentan en un circuito entrelazado de estructuras límbico-diencefálicas y corticales, que incluye estructuras temporo-mediales, donde destaca la formación hipocámpica y zonas aledañas o parahipocampales, constituidas por el giro dentado, subículum y córtex entorrinal (Estévez-González et al, 1997). Por otra parte, las estructuras corticales del circuito involucran la zona prefrontal, el córtex cingulado y las zonas corticales asociativas posteriores del neocórtex. (Ver Fig. 3)

Según Estévez-González et al (1997), al parecer las zonas límbico-diencefálicas cumplen la función de mantener temporalmente la información, es decir, en un estado latente en que la huella psicofisiológica (o también denominado “engrama”) aún no está totalmente consolidada. En cambio, las estructuras corticales del circuito constituirían el depósito final donde se almacena la información, previamente modificada (pre-consolidada) en las estructuras subcorticales anteriores del circuito.

En cambio, para la recuperación de la información, es decir, el esfuerzo y las estrategias que empleamos para “recuperar” los recuerdos, son más bien las zonas prefrontales del córtex las que juegan un rol principal (Estévez-González et al., 1997).

Ahora bien, el proceso secuencial que subyace a la memoria declarativa a largo plazo, es describable a través de tres fases, las cuales explicarían como la información o input sensorial es almacenado de manera más o menos definitiva. No obstante, no debemos confundirnos con este hecho y considerar este proceso como un mero proceso secuencial, o como antes se creía, el simple paso de una estructura a otra (como postulan los modelos estructurales de la memoria). Estas fases serán explicadas cuando hablemos del fenómeno de la consolidación propiamente tal.

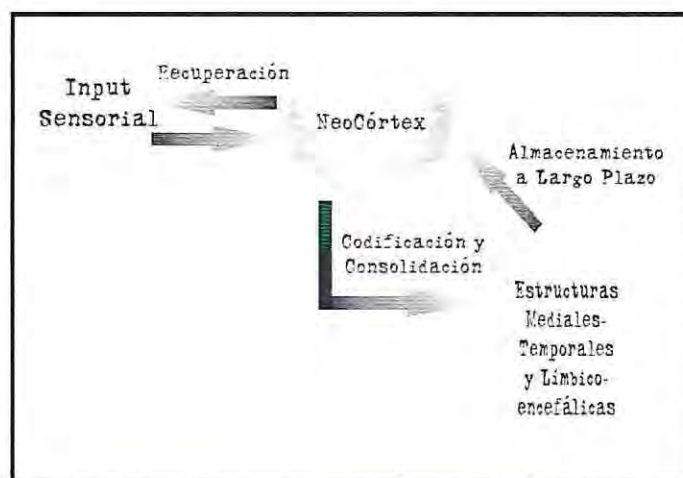


Figura 3: Diagrama de Flujo de la neuroanatomía subyacente al proceso de consolidación. Adaptado de Estévez-González et al., 1997.

## PROCESO DE CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

### *Introducción*

La hipótesis de la consolidación de la memoria fue propuesta hace 100 años por Müller y Pilzecker (1900, citado en McGaugh, 2000), lo cual ha guiado un sinnúmero de estudios sobre la memoria revelando que los procesos neuronales y hormonales influyen en la consolidación de la memoria, así como también mecanismos moleculares y celulares subyacentes a ésta. (McGaugh, 2000).

Ya en la década de los '50, Donald Hebb (1949, Schacter, 1999) dio a conocer lo que hoy se le denomina “aprendizaje hebbiano”. Según esta teoría, el recuerdo de un acontecimiento concreto, se almacena a corto plazo mediante la reverberación de la actividad neuronal (cuando la actividad neuronal recorre una y otra vez el circuito cerrado), finalmente, da lugar a cambios estructurales a largo plazo en las sinapsis que facilitan que posteriormente se produzca la misma pauta de actividad. Es así, como los cambios sinápticos estructurales, son el supuesto mecanismo de almacenamiento a largo plazo (Pinel, 2001). Estas pautas de conexiones neuronales constituye el modo en que el cerebro registra el acontecimiento, es decir, la formación de una huella mnésica, también conocida como engrama. (Schacter, 1999). Ahora bien, un engrama, visto como un estado dentro del proceso de consolidación de la memoria, es la representación de los recuerdos que se producen como resultado de una experiencia de codificación, dando muestra de volverse más resistentes al olvido. (Schacter, 1999).

Por lo tanto, consolidación se puede definir como aquello que sucede entre el tiempo de ocurrencia de un evento y cuando el recuerdo para ese evento se vuelve permanente.

### *Tipos de consolidación*

Para algunos investigadores, existen tres tipos de consolidación, que pueden ser separados en categorías temporales tales como, una consolidación a corto plazo, una a mediano plazo, y otra a largo plazo.

Para los efectos de esta investigación nos basaremos en la clasificación realizada por Schacter (1999), quien ha establecido una clara diferencia entre 2 tipos de consolidación del recuerdo.

La *Consolidación Tipo I*, actuaría en períodos de tiempo de segundos o minutos; convirtiendo los recuerdos inmediatos o de breve alcance en recuerdos más duraderos, de largo alcance. Según Kandel et al(1994), el recuerdo duradero implica un proceso conocido como síntesis de proteínas, que al parecer se ve acompañado por el crecimiento de nuevas sinapsis. Kandel et al concluyen que “a nivel celular, el paso de la facilitación a corto plazo a una facilitación a largo plazo es el paso de un recuerdo basado en un proceso a otro basado en una estructura”. (Abel et al, 1995; Kandel, Schwartz & Jessell, 1995; Rose, 1992; Bartsch et al, 1995, citados en Schacter, 1999).

La *Consolidación Tipo II*, actúa al cabo de meses, años e incluso décadas. Es decir, algunos engramas tienden a hacerse más resistentes a una eventual lesión cerebral a medida que pasan los años. Los pacientes con lesiones en las estructuras ocultas en los lóbulos temporales, muestran esta clase de consolidación. Esto se hace evidente en pacientes amnésicos, que tienen dificultades para recordar experiencias cotidianas después de padecer la lesión cerebral, causándoles amnesias anterógradas; por otro lado muchos no pueden recordar hechos y acontecimientos ocurridos en tiempos anteriores a dicha lesión, estas son llamadas amnesias retrógradas. (Schacter, 1999).

Esta pérdida de la memoria muchas veces responde a la *Ley de Ribot* (Ribot et al, 1882, citado en Schacter, 1999), es decir, estas personas tienen grandes dificultades para recordar experiencias de períodos de tiempo relativamente recientes y les cuesta menos esfuerzo, recordar experiencias de un

pasado lejano. Esto puede deberse a que algunos recuerdos están sujetos a procesos de consolidación a largo plazo que con el tiempo se hacen menos vulnerables. (Schacter, 1999)

Por otro lado la consolidación a largo plazo se produce, en parte, debido a que las personas hablan y piensan acerca de sus experiencias pasadas. Así una vez que una experiencia se ha recuperado en repetidas ocasiones, queda consolidada y ya no depende de la integridad de las estructuras temporales mediales del córtex cerebral (McClelland, McNaughton & O'Reilly, 1995, citados en Schacter, 1999). Sin embargo, existen otros autores que han precisado que un daño esta zona (MTL, Medial Temporal Lobe) produciría incapacidad selectiva para recordar sucesos inmediatamente antes del daño, pero no así sucesos remotos (Scoville & Milner 1957, citado en Pinel, 2001)

### *Fases de la consolidación*

Según una gran cantidad de investigadores (Zola & Squire et al, 1993; Squire & Zola et al, 1996; Mishkin & Appenzeller, 1991; Gluck et al, 1993; Lynch & Granger, 1992; citados en Estévez-González, 1997) la consolidación de la información en la memoria podría darse en tres momentos. En una primera fase, la información recibida en la corteza cerebral primaria, que corresponde en el modelo de Luria al bloque II, es traspasada a las estructuras mediales del lóbulo temporal, para terminar su codificación y empezar su consolidación. Desde las zonas de entrada (zonas parahipocámpica y perirrinal) la información es traspasada a la formación hipocámpica, por la corteza entorrinal y por la amígdala.

En una segunda fase la información es consolidada (II y III bloques de Luria) para su posterior almacenamiento a largo plazo. La consolidación se considera como la modificación gradual del sustrato neurológico que hará resistente el trazo de memoria (Álvarez & Squire, 1994, citado en Estévez-González, 1997). De aquí se desprenden 2 subfases. En la primera, la información tiene una dirección de flujo a través del subículus, giro dentado y campos CA1- CA3 del hipocampo, y

termina por ser enviada a las estructuras diencefálicas. En la segunda subfase, la zona prefrontal modula la actividad del cerebro anterior basal, la cual modula las actividades del lóbulo temporal medial, con aferencias al fórnix y con interconexiones a la corteza entorrinal. La corteza anterior basal (o núcleo de Meynert), es la principal fuente de innervación colinérgica de la corteza cerebral y principal modulador de la actividad de las zonas del lóbulo temporal medial, posiblemente reforzando sus asociaciones.

En una tercera fase, cerrando el circuito córtico-subcortical, retorna la información modificada y modificable para su almacenamiento cortical, tras seguir un flujo por los cuerpos mamilares, núcleos talámicos y ganglios basales. El dónde y cómo se almacena la información, exactamente en el neocórtex no es bien conocido y lo que se almacena en el córtex prefrontal es aun más desconocido. (Fuster, 1994, citado en Estévez- González et al, 1997).

El resultado final es que el flujo de información que se originó en la corteza cerebral debe ser profundamente transformado (codificado y consolidado), a través de la participación de estructuras mediales temporales, límbico - diencefálicas y del cerebro anterior basal con el fin de depositarlo corticalmente a largo plazo. Los procesos de consolidación y almacenamiento no son excluyentes. (Álvarez & Squire, 1994, citado en Estévez-González et al, 1997). La formación hipocámpica, según Squire, (Markowitsch, 1995, citado en Estévez – González et al, 1997), junto con el córtex, pueden ser aún más necesaria para recuperar y evocar material almacenado en la corteza durante los primeros meses y años. (Ver figura 3)

### *Factores que influyen en la Consolidación*

Los factores que podemos considerar que influirían sobre el proceso de consolidación de la información y que se han descritos en innumerables estudios son: el uso de drogas, alcohol y psicotrópos, privación del sueño, elevada ansiedad, déficit atencional, alteraciones anatómicas (tumores, lesiones del encéfalo), enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, y la interferencia en general.

### *La Teoría de la Interferencia*

Uno de los argumentos más importantes para explicar la nula o poca consolidación de información de los sujetos es mediante la teoría de la interferencia o teoría del olvido. Esta se refiere al deterioro del recuerdo producido por el aprendizaje de elementos anteriores que afectan el aprendizaje posterior. Este mecanismo puede producirse en primer lugar, porque la información no se utilice más, lo que hará que ésta se desvanezca; y en segundo lugar, porque la información se desplaza debido a la entrada de nuevos elementos. Al parecer, ambos mecanismos pueden actuar de forma simultánea (Carretero, 1984)

La mayoría de los estudios acerca de la interferencia se pueden agrupar en dos grandes grupos, es decir, en aquellos que hablan acerca del olvido en la memoria a corto plazo y en aquellos que hablan del olvido en la memoria a largo plazo.

En la primera, podemos encontrar la *Teoría del Olvido por Deterioro Temporal* de Peterson & Peterson (1959, citado en Ruiz Vargas, 1991). Ellos postulan que el olvido se da por el deterioro temporal, es decir, pasa el tiempo y la huella se va desvaneciendo hasta que lo hace por completo y la posibilidad de recuerdo es nula. Su competidor teórico es la *Teoría de La Interferencia* que plantea que a más similitud entre ítems habrá más interferencia, pero Peterson niega esto, ya que los números y las letras no son similares e igualmente se produce el olvido. Ahora bien, la *Teoría de La Interferencia* concebía al aprendizaje verbal como la formación de asociaciones entre ítems, y al olvido como el resultado de la competición entre las nuevas y las viejas asociaciones. El *Proceso de Interferencia Proactiva* de Kepper y Anderwood (1962, citado en Ruiz Vargas, 1991), concluyen que los recuerdos viejos interfieren con la incorporación de recuerdos nuevos. Según los conductistas se da por que las viejas asociaciones “Estimulo – Respuesta” resurgen en la adquisición de nuevas palabras, que al competir con estas, interfieren ya que son de igual fuerza. La *Teoría de la Interferencia por Desplazamiento* dice que la Memoria a Corto Plazo es limitada (7

+/- 2 ítems) por lo tanto si se quiere ingresar un nuevo ítem y la memoria esta llena se desplaza a un ítem viejo que se olvida por completo.

Entre las teorías del olvido que aluden a la Memoria a Largo Plazo esta la *Teoría del Desuso*, ésta fue inicialmente postulada por Ebbinghaus (1885, citado en Ruiz Vargas, 1991). Este olvido se da cuando la información no se usa, y cuando pasa el tiempo y los recuerdos no son evocados en ningún momento, éstos se van erosionando hasta desaparecer por completo. Luego, Bork y Bork (citado en Ruiz Vargas, 1991) señalan que la información que no se utiliza quizás sea la que no se relaciona con los intereses actuales del sujeto por lo tanto pierde su fuerza de recuperación.

Sin embargo puede reconocerse y reaprenderse, y aunque no se use, no por eso deja de estar almacenada. Entre las diversas Teorías de la Interferencia podemos referir, aquella sobre la información *Retroactiva y Proactiva*: en éstas, el olvido de cierta información se produce por que otros recuerdos dificultan la recuperación. En la *Interferencia Retroactiva*, el olvido de la nueva información, debilitan o extinguen las huellas de los viejos recuerdos haciendo que no puedan recuperarse (versión asociacionista). La segunda, la *Interferencia Proactiva*, los recuerdos más viejos interfieren con la recuperación de recuerdos más recientes y los viejos recuperan su fuerza y compiten en la recuperación con los nuevos. Otra teoría es la que hace referencia a *las Claves de Recuperación*, esta fue inicialmente postulada por Tulving y Psotka (AÑO), como alternativa a la Interferencia Retroactiva, ellos habían demostrado que con las claves de recuperación adecuadas se podían recordar ítem de una lista a la que le siguieron otras listas y el olvido sería un fracaso en la recuperación más que una pérdida de información.

### ***Glucocorticoides***

Existen otros mecanismos que también estarían colaborando en el proceso de consolidación, como lo son las hormonas secretadas en respuesta al estrés o a las emociones: como la adrenalina y los glucocorticoides, los cuales estarían reforzando el almacenamiento de la información en la memoria de manera indirecta (McGaugh J, 2000). Este fenómeno poco estudiado, explicaría el por qué

ciertos eventos (especialmente los con carga afectiva) se consolidan con mayor rapidez y serían más resistentes al olvido. Un claro ejemplo, de este tipo de recuerdo, son las personas que sufren de Stress Post Traumático que generalmente se presenta en personas que han vivido guerras, violaciones, etc. Este cuadro se caracteriza por presentar una serie de respuestas fisiológicas (como náuseas, mareos, taquicardia) especialmente cuando el sujeto se expone a estímulos ya sea internos como externos que les recuerden un aspecto del acontecimiento traumático. Además, este trastorno cursa con la aparición de “Flashbacks” donde la persona tiene la sensación de revivir la experiencia traumática a través de ilusiones, alucinaciones e incluso episodios disociativos. (DSM-IV, 1995)

### *Sueño*

A su vez, en la consolidación estaría jugando un rol muy protagónico el ciclo del Sueño. Ya hace una década atrás Jonathan Winston (citado en Schacter et al, 1999) planteó la hipótesis acerca de la importancia del sueño en la consolidación, mencionando que los recuerdos se consolidan durante este período.

# SUEÑO

## *Introducción*

La mayor parte de las conductas de los seres vivos desarrollan patrones cíclicos, uno de los cuales se denominan *ciclos circadianos* (ciclos de alrededor de 24 hrs.). Existen variados ejemplos de estos ciclos, entre los cuales se encuentran: el ciclo de temperatura corporal, el de actividad / reposo; y el ciclo de *Sueño-Vigilia*. (Santibáñez, 1993)

Uno de los primeros investigadores sobre el sueño, fue Henri Pieron (1923, citado en Kelly, 1991), quien definió las tres principales características del sueño: (1) el sueño es una necesidad biológica periódica, (2) posee un ritmo relativamente independiente de las condiciones externas; y (3) se caracteriza por la completa interrupción de las funciones motrices y sensoriales, las cuales conectan al cerebro con el ambiente.

Este tipo de definición influyó durante muchos años las investigaciones sobre el sueño y se interpretó basándose por sus manifestaciones externas y conductuales, definiéndose así, el sueño como un estado de reposo y de reactividad disminuida (Campbell y Tober, 1984; Hobson, 1987; citados en Kovalzon, 1990)

Sin embargo, esta concepción no duraría mucho tiempo ya que en los años subsiguientes, comenzó a surgir un concepto más revolucionario sobre el sueño. Gracias a los avances tanto en la neurofisiología, como en las técnicas poligráficas, se pudo demostrar que tanto el sueño como la vigilia eran procesos activos. (Santibáñez, 1993).

Por lo tanto, podemos definir el sueño como: "*un proceso activo caracterizado por una sucesión cíclica de fenómenos psicofisiológicos*". (Kelly, 1991).

Estos fenómenos fisiológicos o más bien, "etapas del sueño", son programados en una secuencia cada noche, y parecieran estar controladas por diferentes sistemas neuroquímicos. (Kelly, 1991).

## *Etapas del Sueño*

### *Descripción electrofisiológica de las Etapas del Sueño*

Los métodos principales que se utilizan para diferenciar y caracterizar estas etapas del sueño, son la electroencefalografía (EEG), electrooculografía (EOG) y la electromiografía (EMG).

El EEG mide los cambios de voltaje de la actividad neuronal, basándose en la variación de tiempo, expresado en Hertz (Hertzios o Hz., Ciclos por segundos o cps.); y la amplitud, expresada en milivoltios (mV).

Por otro lado, el EOG, registra los movimientos de los ojos, y el EMG, registra la actividad eléctrica proveniente de los músculos.

De acuerdo a esto, durante el sueño, podemos observar distintos patrones de actividad eléctrica, ocular y muscular, y por lo tanto, diferenciar las distintas etapas. (Ver figura 4)

- Etapa 1: la actividad alfa (que aparece al cerrar los ojos y al estar relajado) disminuye, y el EEG es mayoritariamente de bajo voltaje, mezclado con una actividad de una frecuencia alrededor de los 3 -7 Hz. En el EOG, se muestra una leve actividad. El EMG es bajo. Se observa un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y una reducción de la tensión muscular. La mayoría de los sujetos despertados en este estado, no se habrían dado cuenta de haberse dormido, aunque pueden haber dejado de responder a instrucciones o señales que demanden acción.
- Etapa 2: aparecen los husos de sueño, los cuales son salvas de ondas regulares de 12-14 Hz, que progresivamente incrementa su amplitud y luego disminuye. El sujeto se muestra bastante aislado del entorno.

- Etapa 3: aparecen las “ondas delta”, las cuales se caracterizan por ser de una mayor amplitud ( $>75$  mV), y de baja frecuencia (0.5-2 Hz). Los músculos siguen estando relajados, y la frecuencia cardíaca y respiratoria disminuye.

- Etapa 4: hay un aumento significativo de las ondas lentas. Por sus características, tanto a esta etapa como la anterior se le denomina “Sueño de Ondas Cortas” o “Short Waves Sleep” (SWS).

Todas las etapas antes mencionadas (1-4) se le agrupa dentro de lo que se denomina como sueño No REM (NREM).

- REM (del inglés “Rapid Eye Movement”): el EEG vuelve a un patrón de bajo voltaje, mezclado con un patrón de alta frecuencia similar a la de vigilia, pero la tensión de los músculos posturales del cuello ha desaparecido. La frecuencia respiratoria y el pulso se hacen más rápidos e irregulares. Los ojos muestran ahora movimientos rápidos bajo los párpados cerrados, es por esto que, esta etapa se denomina movimientos oculares rápidos (o REM). Estos movimientos son en gran medida similar a los movimientos oculares en la conducta vigil. A esta etapa también se le conoce como “Sueño Paradójico”, debido que los primeros científicos que trabajaron en laboratorios de sueño haciendo electroencefalografía a personas durmiendo, se encontraron con un patrón similar al de la vigilia, por lo que llegaron a pensar que los sujetos estaban despiertos, pero se sorprendieron al ver que éstos sí dormían y que el nivel de tono muscular estaba aún más descendido que en las otras etapas del sueño. Además en esta etapa aparecen los sueños vívidos.

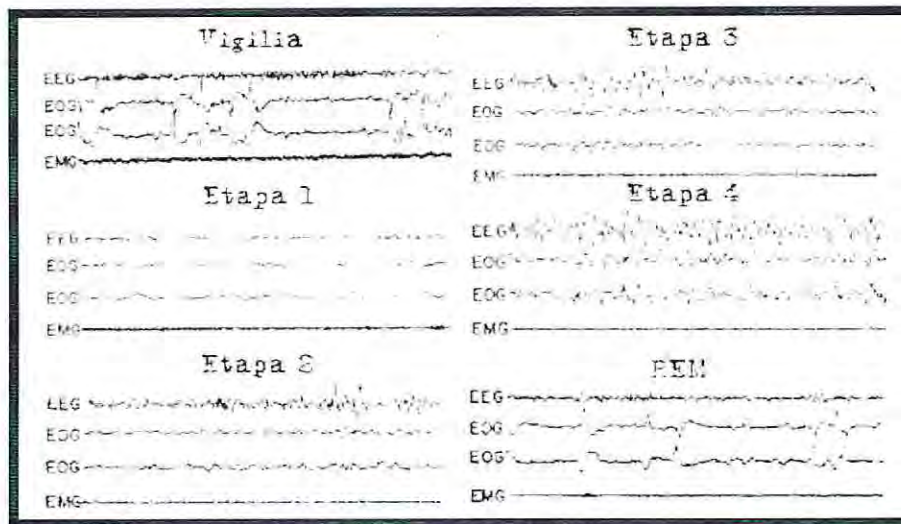


Figura 4: Registro Poligráfico del Ciclo Sueño-Vigilia. La figura muestra el registro poligráfico (EEG: electroencefalografía, EOG: electrooculografía y EMG: electromiografía) de la vigilia y de las distintas etapas del sueño. Modificado de Rosenzweig & Leiman, 1992.

### *Correlatos neurofisiológicos de las Etapas del Sueño*

El ciclo del Sueño muestra variados cambios en los niveles de neuromoduladores en el cerebro (Stickgold, et al, 2001). Básicamente los sistemas que controlan este ciclo son el noradrenérgico (NA), el serotoninérgico (5Ht) y el sistema colinérgico (ACh). Mientras que durante el periodo de SWS hay una notable disminución de estos tres neuromoduladores en comparación con el estado de vigilia; los niveles de ACh en REM son iguales o incluso superiores que durante la vigilia, y a su vez, los niveles de NA y 5Ht disminuyen llegando prácticamente a cero. (Stickgold et al, 2001).

Respecto de la actividad cerebral durante las etapas del sueño; existen estudios mediante PET (Tomografía por emisión de positrones) que han demostrado que existen patrones de actividad cerebral exclusivos a través de las distintas etapas del sueño (Stickgold et al, 2001). Prácticamente todas las regiones cerebrales están menos activas durante SWS, en comparación a la vigilia. Pero, a pesar que diversas regiones se mantienen relativamente inactivas durante REM, el *córtex prefrontal dorsolateral* (el cual tiene estrecha relación con la memoria y la toma de decisiones), se inactiva

aún más durante esta etapa. Al mismo tiempo, variadas estructuras límbicas, incluyendo tanto el cíngulo anterior como los córtex orbitofrontales, se reactivan en niveles igual o superiores que a los de vigilia.

A su vez, durante el sueño se produce la secreción de ciertas hormonas. Se ha establecido un vínculo específico entre los procesos de sueño y la hormona hipofisiaria del crecimiento (Rosenweig & Leiman, 1992). Diversos estudios han demostrado que la liberación de esta hormona se relaciona con el sueño NREM, más específicamente con el SWS.

Las hormonas sexuales también se relacionan con el sueño. La testosterona, durante la pubertad, muestra un nivel máximo de concentración durante este ciclo.

Además, durante el sueño, más específicamente, en las fases tardías del sueño (entre las 4 y las 6 de la mañana) y tras el inicio de la etapa REM, los glucocorticoides (u hormonas del estrés, secretadas por la corteza adrenal) alcanzan un nivel máximo de concentración en la sangre.

### *Arquitectura o Estructura del Sueño*

Las etapas 1 a 4 del sueño *NREM*, se caracterizan por ser progresivamente más lentas en frecuencia y más altas en voltaje, y a su vez corresponden a estadios más profundos del sueño.

Cuando una persona se duerme, inicialmente el EEG progresa a través de las cuatro etapas del *NREM*, durante un período, entre 30 a 40 minutos, y luego retroceden las mismas etapas en el orden inverso, durante la misma cantidad de tiempo. (Kelly, 1991)

A los 90 minutos después del comienzo del sueño comienza la etapa REM, la cual es la etapa de “más profundo sueño”. (Kelly, 1991)

Durante una noche típica, un adulto normal, alterna entre periodos de REM y NREM, donde los periodos de REM aparecen en intervalos regulares, alrededor de 4 a 6 veces por noche.

Después que ocurre el primer periodo de REM (más o menos a los 90 minutos de iniciado el sueño), los intervalos entre los periodos de REM sucesivos disminuyen a través de la noche, mientras que la longitud de cada periodo, aumenta. En todo el ciclo REM/NREM, los periodos REM abarcan aproximadamente el 20-25% del tiempo del sueño total en adultos jóvenes. La etapa 2 del NREM, ocupa casi la mitad del tiempo total del sueño, y el periodo de SWS, abarcan un 15%. (Kelly, 1991) El periodo de SWS, ocurre principalmente durante la primera mitad del periodo de sueño. Las etapas 1 y 2 y los periodos más extensos de REM, ocurren preferencialmente durante la segunda mitad, por lo que consecuentemente, a las horas tempranas de la mañana se le asocian frecuentes despertares. (Ver figura 5)

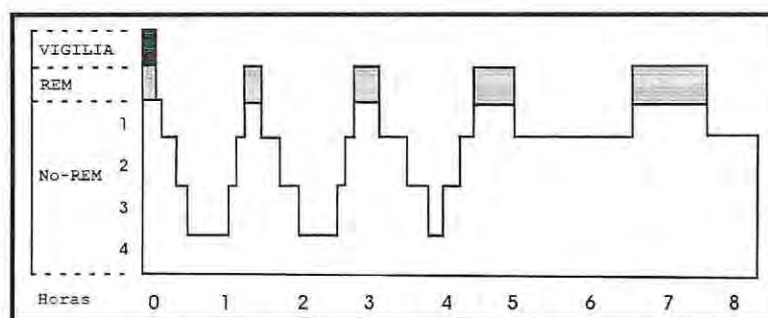


Figura 5. Ciclo del Sueño en una Noche. Este gráfico muestra la sucesión de las diversas etapas del sueño durante una noche (de un adulto sano). En el eje vertical se muestran las etapas del sueño desde la vigilia a la etapa 4. En el eje horizontal, se muestra el tiempo en horas de la noche de sueño. En el gráfico, las secciones en color gris indican la aparición de las etapas REM durante la noche. Se puede observar que a medida que transcurre la noche, va disminuyendo la latencia de aparición de este estadio, y a su vez va aumentando su longitud. Modificado de Rosenzweig & Leiman, 1992

Es muy importante destacar que el periodo REM es fisiológicamente necesario. Esto se ha comprobado debido a que al privar sujetos del sueño REM, durante varios días, al volver a dormir sin interrupciones, ocurre un fenómeno de “rebote”, donde el período REM disminuye su latencia de aparición y a su vez, aumenta en cantidad durante la noche, hasta que se produce una “compensación” de REM (Kelly, 1991).

En general, las personas que presentan alteraciones del ciclo sueño vigilia (de diversas índoles, como el insomnio, apneas del sueño, etc.) tienen como síntoma en vigilia, un déficit en la memoria, como consecuencia del déficit del sueño completo. En estas personas se observa una mayor lentitud de pensamiento y una menor capacidad de evocación de la MLP. Como consecuencia de la disminución de la etapa REM, se presenta una menor capacidad tanto de adquisición como de evocación de la información (Santibáñez, 1993).

También es de gran relevancia destacar, que la arquitectura del sueño (sobre todo las fases REM y SWS) aquí descrita puede ser alterada por diversas drogas psicotrópicas. Un ejemplo específico de cómo se ve alterada la estructura del sueño, es mediante el uso de fármacos hipnóticos.

No está del todo definido, el cómo afectan los distintos tipos de hipnóticos (benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos) a las distintas etapas del sueño, debido a que diversos estudios postulan diferentes alteraciones. Así, tanto benzodiazepinas como no benzodiazepinas disminuyen la duración total del sueño REM (Brunner et al, 1991; Declerck et al, 1992; Kim et al, 1993; Scharf et al, 1994). Sin embargo los efectos de estas drogas son diversos (Lancel, 1999), en el caso de las benzodiazepinas, algunas de ellas reducen el SWS, mientras que otras lo alargan (Johnson et al, 1998; Lancel, 1999) Triazolam (un tipo de benzodiazepina) reduce las etapas 3 y 4 (Copinshi et al, 1990). Por otra parte, Zolpidem (un tipo de no benzodiazepina) aumentaría la fase de SWS (Saletu-Zyhlarz et al 2000; Nakajima et al, 2000).

Entonces podríamos decir es que, de alguna forma u otra, la estructura del Sueño se ve alterada; y en general, lo que se produce es, un aumento en la latencia de aparición del sueño REM, aumentando así la cantidad de sueño NREM, en detrimento de la cantidad total de REM. (Ver figura 6)

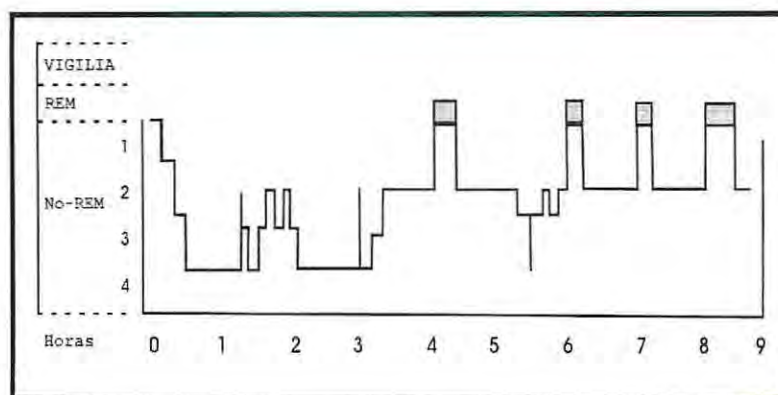


Figura 6. Ciclo del Sueño Alterado. En la figura se puede observar como el ciclo de sueño durante una noche se ve alterado por la ingesta de un fármaco hipnótico. Se observa un aumento en latencia de aparición del REM y una disminución en la cantidad total de éste, en comparación con el ciclo del sueño normal (Ver figura 5). Modificado de Clinical Pharmacology of Sleep: [www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/i.html](http://www.sleephomepages.org/sleepsyllabus/i.html)

### *Funciones del Sueño*

Con respecto a las funciones que cumple el Sueño, estas aún no son totalmente claras, pero podríamos mencionar algunas de las hipótesis que se manejan en la actualidad. Entre éstas encontramos las siguientes propuestas: (a) El sueño cumple una función de conservación de energía; (b) Tiene un papel en la termorregulación cerebral; (c) Sería parte de la “detoxificación” cerebral<sup>1</sup>; (d) Estaría involucrado en la reparación de tejidos; (e) Los períodos de sueño favorecerían la plasticidad neuronal en los niños, y en los adultos, facilitarían los procesos de memoria y aprendizaje. (Maquet, 2001)

De acuerdo a esta última hipótesis, los procesos que subyacen al Sueño, estarían involucrados en el proceso de consolidación de los trazos de memoria. Existen variadas investigaciones que avalan, esta posible función del Sueño.

Plihal & Born, (1997, citando a Jenkins & Dallenbach, 1924) fueron los primeros en proveer

<sup>1</sup> La detoxificación se entiende como el proceso de recuperación de la homeostasis neuronal y su consiguiente restitución durante el sueño, esto mediado por sustancias endógenas que se generan durante este período. (Inoue, S., Honda, k. & Cómoda, Y., 1995)

evidencia que el sueño está funcionalmente asociado a la facilitación de la memoria de adquisición reciente. Cuidadosamente leyeron los estudios de Ebbinghaus que indicaban que el olvido era más lento cuando un sujeto tiene la posibilidad de dormir. Los resultados de los experimentos de retención de sílabas no conceptuales, era dos o tres veces superiores, si el sujeto dormía unas 8 horas inmediatamente después del período de aprendizaje, en contraposición con aquellos sujetos que permanecen 8 horas sin dormir.

Plihal & Born (1997, citando a Jenkins & Dallenbach, 1924) explicaron esta diferencia en la retención de las sílabas como resultado de una menor interferencia durante el sueño. Además el efecto beneficioso del sueño en la memoria ha sido replicado para intervalos de retención diferentes y para diferentes tipos de materiales. (Lovatt & War, 1968, Newman, 1939, citado en Plihal & Born, 1997). Estudios más recientes, ponen en duda la explicación sugerida por Jenkins & Dallenbach sobre la teoría de la interferencia del olvido. Una importante crítica sobre estos descubrimientos que indican que: (a) diferentes estados del sueño, por ejemplo, el SWS, REM; y (b) diferentes períodos del sueño nocturno, por ejemplo, sueño temprano y tardío; afecta de manera diferente los procesos de memoria (Barret & Ekstrand 1972, citado en Plihal & Born, 1997). Sin embargo, aunque estos estudios sugieren que algunos mecanismos del sueño específicos previenen de una caída de la memoria o apoyan a la consolidación de la información, la naturaleza de estos mecanismos es aún un misterio.

Otras investigaciones sobre los períodos de sueño nocturno temprano y tardío por Ekstrand y sus colaboradores (1977, citado en Plihal & Born, 1997), se enfocaron en la memoria no declarativa. Ellos encontraron un aumento de la información en la memoria declarativa gracias al sueño REM, demostrándolo en el contexto de privación del sueño REM (Karni et al. 1994, citado en Plihal & Born, 1997).

Las investigaciones de Plihal & Born (1997) sugieren que hay facilitación selectiva de indicadores de la memoria declarativa después del sueño temprano y hay facilitación selectiva de indicadores de

la memoria no declarativa seguido de un sueño nocturno tardío. Aunque los mecanismos responsables para el efecto específico del sueño en diferentes tipos de memoria son aún completamente desconocidos, los datos, parecen ser consistentes con la idea de que el sueño de ondas cortas y el sueño REM efectivamente aumentan ciertos aspectos de la formación de la memoria y de la consolidación.

Las investigaciones de Wilson & McNaughton (1994, citado en Plihal & Born, 1997) en animales, sugieren que la memoria declarativa más que otros tipos de memoria, descansa en mecanismos hipocampales que apoyan su consolidación.

Por otro lado, para Stickgold (2001), existe una interdependencia entre el sueño, el aprendizaje y la memoria.

Según Maquet (2001), el trazo mnémico se mantiene frágil hasta después de la primera post exposición de un período de sueño, es decir, lo aprendido no se consolidaría sino hasta después de un período de sueño. Ésta hipótesis, básicamente se ha demostrado al privar sujetos de sueño después de haber memorizado algo, y consecuentemente el hecho de no dormir, produce disminución de la tasa de memorización. En general, se atribuye, específicamente a la etapa REM del sueño, un papel relevante en la consolidación. Esto se demuestra debido a que los sujetos sometidos a un entrenamiento, aumentan su tasa de REM en el sueño post-exposición; además se ha mostrado una disminución del aprendizaje si es que los sujetos son privados específicamente de esta etapa durante el sueño post entrenamiento (Maquet, 2001).

Sin embargo, todavía no se conoce si esta característica de la etapa REM, es exclusiva, debido a que también se le ha atribuido un papel importante en la consolidación al período SWS.

Maquet (2001) ha llegado a postular una hipótesis multidimensional, donde señala que cada etapa del sueño contribuye de manera distinta a la consolidación. Así, por ejemplo el SWS favorecería a la consolidación del material de la memoria explícita, y el REM favorecería a la consolidación del material de la memoria implícita. A su vez, el autor, también postula que la consolidación de huellas mnésicas requeriría de ambas etapas del sueño, primero de SWS seguida de REM.

Por lo tanto, y como conclusión de variados estudios, se postula que a pesar que no todos los tipos de memoria, requieren del sueño para facilitar la consolidación, éste si estaría jugando un rol facilitador.

Por otra parte, Stickgold et al (2001), postula que el sueño REM juega un rol crítico en la consolidación del “aprendizaje procedural”, pero *no* en el de memoria declarativa. Más específicamente, Stickgold postula que, más bien el periodo REM favorecería la codificación, y sobre todo favorecería el procesamiento de recuerdos emocionales, los cuales se verían facilitados por los elementos y constructos que surgen durante la actividad onírica.

# FÁRMACOS HIPNÓTICOS

## *Introducción*

Se define a los fármacos como sustancias químicas que al ponerse en contacto con el organismo provocan una serie de modificaciones en éste. No obstante, estos cambios no son completamente atribuibles a la composición química del fármaco, pues, están a su vez mediadas por las características idiosincrásicas del sujeto.

Los psicofármacos actúan a nivel de sistema nervioso central (SNC) lo que implica tener que atravesar la barrera hematoencefálica y modificar la conducción eléctrica de las neuronas.

Cuando un psicofármaco actúa sobre la conducción eléctrica, genera cambios al interior de una neurona. Estos cambios, a nivel del núcleo celular, se evidencian en la modificación de proteínas, las que se relacionarían con receptores de membrana o precursores de neurotransmisores. Es decir, los psicofármacos, ya sea por su acción sobre los neurotransmisores o sobre las proteínas, serán los que inducirán los cambios en la neuroplasticidad (Moizeszowicz, 1994), lo que finalmente, se evidencia a nivel de receptores de membrana.

Los receptores son moléculas de naturaleza proteica que están generalmente asociados a membranas celulares, las cuales están a cargo de reconocer neurotransmisores, hormonas o psicofármacos, y se conocen como “ligandos”.

El proceso de asociación se logra mediante la capacidad que tiene el receptor de reconocer selectivamente a un ligando para luego desencadenar un efecto. En algunas ocasiones el receptor no ejerce directamente un cambio al interior de la neurona, en este caso, las respuestas fisiológicas están mediadas por otras estructuras relacionadas al receptor; existiendo entonces una acción mediada por segundos mensajeros. Finalmente la unión de un fármaco al receptor, se traduce en una

señal que va al interior de la célula, lo que promueve entre otras cosas, cambios en la permeabilidad de membrana. (Moizeszowicz, 1994).

La interacción del fármaco con su receptor se caracteriza por dos etapas. La primera hace referencia a la unión de ambos elementos, por ejemplo la unión de un receptor GABA (Ácido Gamma Amino Butírico) con un psicofármaco hipnótico. La segunda etapa consiste en la transducción de la señal y la aparición del efecto; esto es, cuando un fármaco se une a una estructura proteica se varía la estructura del núcleo de la neurona incorporando nueva información, lo que finalmente se refleja en una nueva manera de síntesis proteica modificando entonces la neuroplasticidad (Moizeszowicz, 1994).

Para los objetivos de nuestro estudio nos es de particular interés el receptor que se une a los psicofármacos hipnóticos; el GABA.

### ***GABA***

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, el cual se sintetiza a nivel del botón terminal de la neurona presináptica y se almacena en las vesículas de ésta, para luego ser liberado al espacio sináptico mediante exocitosis, donde interacciona con los receptores de membrana postsináptica. (Moizeszowicz, 1994)

Se ha identificado por lo menos dos formas de este receptor; sin embargo, nos centraremos en el receptor GABA A, pues es el implicado en la acción hipnótica que nos interesa.

El receptor GABA A es postsináptico y predomina a nivel subcortical; al activarse desencadena efectos inhibitorios mediados por una hiperpolarización de la membrana, lo que se debe a la apertura de canales de cloro.

Este tipo de receptor es tremendamente importante ya que posee una amplia distribución en las zonas subcorticales y con ello, permite que exista una elevada cantidad de sitios para la unión de benzodiazepinas (BZD).

El receptor GABA A esta formado por tres sitios de unión, uno para GABA, uno para BZD ( y no BZD) y uno para los Barbitúricos; más un canal de Cloro (Cl<sup>-</sup>) el cual es parte de la conformación estructural propia del receptor. (Valsecia & Malgor, 1998). (Ver figura 7)



Figura 7 .Receptor GABA. La figura muestra un receptor GABA-A con sus respectivos sitios de unión y canal de Cl<sup>-</sup> . Adaptado de Valsecia & Malgor, 1998

El ión Cl<sup>-</sup> se encuentra mayormente concentrado en el líquido extracelular, lo que explicaría su ingreso al interior de la neurona cuando un fármaco hipnótico (BZD o No BZD) se une al receptor GABA A, ya que éste se modifica estructuralmente abriendo su canal, lo que facilita la producción de un potencial de acción inhibitorio al entrar cargas negativas (Cl<sup>-</sup>) de forma masiva.

### *Benzodiazepinas y no Benzodiazepinas*

Las *Benzodiazepinas* son fármacos sintéticos que han sido elaborados con fines ansiolíticos, hipnóticos, miorrelajantes y anticonvulsivantes. También se ha comprobado que son amnesiantes. Este grupo de fármacos apareció en la década de los 60 con la sintetización del Clordiazepóxido y en la actualidad su uso es universal. Este grupo de psicofármacos, actúa sobre los receptores GABA en forma de agonistas indirectos, es decir, potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria.

Estos psicofármacos conforman una gran familia, es decir, existen varios tipos de BZD, cada una de ellas con mayor predominio en alguna propiedad específica; por ejemplo, ansiolítica, hipnóticas, etc.

Este uso diferenciado se explicaría debido que los receptores GABA A poseen sitios de unión para BZD (y no BZD) que están compuestos por dos tipos:

- *Receptores BZD-1*: Por lo general estos receptores están involucrados en la acción miorrelajante e hipnótica de estos fármacos. Estos receptores están distribuidos principalmente en la formación reticular, el córtex y el hipocampo. Posiblemente, la sobreactivación de estos receptores a nivel de la formación hipocampal sea la responsable de los efectos amnésicos de las BZD y no BZD. (Valsecia & Malgor, 1998).
- *Receptores BZD-2*: Este tipo de receptor al ser activado produce efectos ansiolíticos y su ubicación anatómica no se encuentra muy bien determinada en la actualidad pero, se han detectado a nivel del cerebelo y del sistema límbico.

Por otra parte, las *No Benzodiazepinas* son psicofármacos cuya acción farmacológica es primordialmente hipnótica con efectos miorrelajantes. Estos psicofármacos han sido desarrollados

para disminuir los efectos no deseados producidos por las BZD. Los mecanismos fisiológicos mediante los cuales se logra su acción son idénticos a los de las BZD, pero no son reconocidos como tales, debido a su estructura química. (Freeman, Puech & Roth, 1996)

### *Acciones Farmacológicas Hipnóticas de las BZD y no BZD*

Algunas BZD, como Triazolam, y las no BZD, como por ejemplo Zolpidem, actúan a nivel de SNC como inductores del sueño, utilizándose entonces, para el tratamiento del insomnio. (Moizeszowicz, 1994)

Estos psicofármacos, si bien, pertenecen a la misma familia, cada uno de ellos presenta una farmacocinética particular, entendiendo a la farmacocinética como los procesos involucrados en la absorción, distribución, metabolización y excreción del fármaco. Esta particularidad permite establecer la relación existente entre las dosis y el tiempo durante el cual se ejerce la acción del fármaco (vida media). Esto finalmente va a determinar la acción terapéutica del psicofármaco, es decir, ciertos fármacos hipnóticos van a ser utilizados para ciertas alteraciones del sueño y no para otras.

Entonces, podemos clasificar a los hipnóticos BZD según su particular farmacocinética en: fármacos de acción prolongada, intermedia, corta y finalmente ultracorta. .

Por ejemplo, se considera una absorción rápida si esta se lleva a cabo dentro de los 30 minutos de ingerida la droga. Aquellas que tardan alrededor de una hora se las considera adecuadas ya que permiten la inducción del sueño, a diferencia de las que presentan un rango de absorción más prolongado (hasta 2 horas), las que son consideradas inefectivas como hipnóticos, pero útiles como ansiolíticos.

### *Propiedades farmacológicas del Zolpidem*

Zolpidem es un hipnótico que pertenece a la familia química de las imidazopiridinas con un perfil hipnótico preferencial y un efecto miorelajante, lo que lo diferencia de las benzodiazepinas tradicionales.

Zolpidem principalmente disminuye el intervalo de aparición del sueño, reduce el número de despertares nocturnos, aumenta la duración total del sueño y mejora su calidad (Freeman, Puech & Roth, 1996). Los estudios de registro del sueño nocturno han demostrado que Zolpidem prolonga el sueño total y la fase SWS (ANFA, 2002). Con dosis recomendadas, Zolpidem no tiene influencia sobre la duración total del sueño REM. (Ver figura 8)

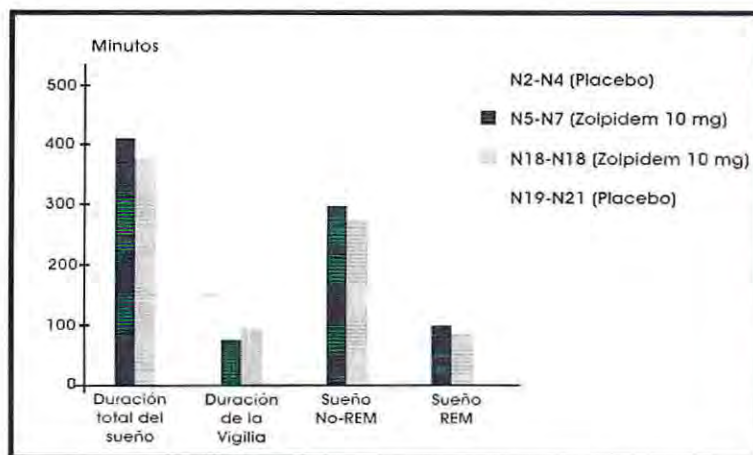


Figura 8. Resultados de un estudio comparativo con 6 sujetos durante 21 noches; N = Noches. En el gráfico se muestra cómo Zolpidem es más efectivo entre las noches 5 y 7 para la duración total del sueño, en contraste con los días 18, donde su efectividad decrece. Zolpidem disminuye la duración de la vigilia, aumenta el sueño REM y NREM, en comparación al placebo. Es importante destacar que esta investigación, fue realizada por el laboratorio productor del fármaco y con una muestra muy pequeña (N=6)  
Modificado de Moizeszowicz, 1994

Después de la administración oral de Zolpidem, su concentración máxima en el plasma fluctúa entre las 0,5 y 3 horas y su semi-vida de eliminación es en término medio, de 2,4 horas (0,7-3,5 horas). Zolpidem es eliminado, principalmente en orina (56%) y en materia fecal (37%).

Los estudios en pacientes que han utilizados Zolpidem (Freeman, Puech & Roth,1996) respaldan las *indicaciones* de este fármaco para los cuadros de insomnio de corta duración, ya sean estos por conciliación, de despertar precoz o por aumento de despertares nocturnos. Por lo general su utilización varía entre las 2 y 3 semanas, debido a que estudios sobre su efectividad (Ver figura 8) han demostrado que Zolpidem disminuye claramente su efectividad hacia la 3 semana de uso, teniendo los mismos resultados que placebo.

Con respecto a *contraindicaciones*, Zolpidem no puede ser administrado a niños menores de 18 años de edad, durante el embarazo, lactancia y en personas con alteraciones renales y hepáticas deberá controlarse su utilización.

Como *efecto secundario*, Zolpidem puede provocar amnesia anterógrada vinculada con la dosis, más específicamente, cuando el sueño ha sido interrumpido (despertar por factores externos) o si el sujeto se ha acostado a dormir tardíamente después de la toma del medicamento. Esta acción es bastante común en los hipnóticos ya sean BZD o no BZD, y se caracteriza por la alteración de la memoria para hechos o situaciones que ocurren cuando el fármaco está presente en el organismo. En el caso de los hipnóticos, lo más habitual es que este fenómeno ocurra durante el período de latencia, es decir, la alteración del recuerdo se presenta desde la ingesta del fármaco hasta que la persona se duerme. Este fenómeno puede ser utilizado en forma clínica para evitar la consolidación de recuerdos desagradables, como por ejemplo, en algunos procedimientos médicos invasivos (como por ejemplo, endoscopia digestiva, rectoscopia, etc). Este efecto se ve mayormente en grandes dosis o por un periodo largo de uso. En algunas ocasiones se ha evidenciado confusión,

trastornos de la percepción visual (alucinaciones y visión borrosa), sensaciones de vértigo, marcha vacilante, agitación nocturna marcada por pesadillas. Se han señalado en ocasiones menos frecuentes dolores abdominales, náuseas, vómitos, diarrea y prurito.

En cuanto a las *interacciones* de Zolpidem, se recomienda evitar la toma concomitante de bebidas alcohólicas y drogas depresoras ya que se puede ver aumentado el efecto sedante. La alteración de la vigilancia puede convertir en peligrosa la conducción de vehículos y tareas que requieran de altos niveles de atención / concentración.

No existe información determinante sobre la posible interacción con Anticonceptivos. En algunos estudios se ha evidenciado disminución de la efectividad del fármaco anticonceptivo al unirse a hipnóticos (Monti, 1997). En contraposición, se ha evidenciado que se ve afectada la efectividad del fármaco hipnótico y no el anticonceptivo (Freeman, Puech & Roth, 1996).

### ***Propiedades farmacológicas del Triazolam***

Triazolam es una BZD (triazolobenzodiazepina) hipnótica de acción rápida, que produce su efecto hipnótico desde la primera noche de administración. En estudios de laboratorio de sueño en el hombre, Triazolam reduce el período de latencia del sueño, incrementa su duración y disminuye el número de despertares nocturnos sin afectar significativamente los estadios REM o SWS del sueño. En el hombre, los niveles máximos de concentración en sangre aparecen en un tiempo medio de  $1,5 \pm 0,7$  horas. El 82% del fármaco se excreta por la orina y un 7,9% por las heces.

Triazolam está *indicado* para el tratamiento de pacientes con insomnio, en particular en aquellos con insomnio transitorio y a corto plazo. Está sólo indicado cuando el trastorno del sueño es severo, discapacitante o causa agotamiento extremo.

Por otro lado, Triazolam está *contraindicado* en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas. No está indicado su uso en el embarazo, ya que puede causar daño fetal.

En cuanto a sus *efectos secundarios*, durante el tratamiento con Triazolam puede presentarse somnolencia, vértigo, aturdimiento y trastornos de la coordinación. En ciertos pacientes puede aparecer cefalea (ANFA; 2002). Algunos efectos secundarios menos frecuentes son las alteraciones del gusto y la depresión. Raramente pueden presentarse prurito, erupciones cutáneas, visión borrosa, palpitaciones, malestar epigástrico, diarrea y ardor de ojos. Al igual que con las otras benzodiazepinas, se ha observado una baja incidencia de reacciones paradójicas (tales como estimulación, estados de agitación, dificultad de concentración, confusión, alucinaciones u otras alteraciones de la conducta). Tales efectos pueden presentarse con mayor frecuencia en pacientes con historia de alteraciones emocionales. Como con otras benzodiazepinas, se han observado casos de amnesia anterógrada.

En lo que respecta a las *Interacciones*, al igual que todos las BZD se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y drogas depresoras ya que se puede ver aumentado el efecto sedante.

No existe información determinante sobre la posible interacción con anticonceptivos.

*La ciencia más útil es aquella cuyo  
fruto es el más comunicable.*

*Leonardo Da Vinci*

## CAPITULO IV

### METODOLOGÍA

#### 1. Tipo de Investigación

Esta investigación corresponde a un estudio del tipo explicativo<sup>2</sup>. Estos se centran en explicar “por qué” se da un fenómeno, y “en qué condiciones ocurre”, o bien “por qué dos o más variables están relacionadas”.<sup>3</sup> En esta investigación pretendemos explicar el efecto que podrían producir los fármacos hipnóticos (tanto de tipo benzodiazepínico, como de no benzodiazepínico) sobre el proceso de consolidación en la memoria.

#### 2. Descripción de la muestra

Como resultado del proceso de selección se consiguió la muestra definitiva, la cual estuvo integrada por 43 sujetos sanos, de ambos sexos, exactamente 20 hombres y 23 mujeres. Las edades de los participantes fluctuaron entre los 18 y 25 años de edad, arrojando un promedio de edad de 20 años. Del total de la muestra 5 voluntarios pertenecen a la carrera de Fonoaudiología, y 38 a la carrera de Psicología, todos estudiantes que cursan entre 1º y 3º año en la Universidad de Valparaíso.

#### 3. Selección de la muestra

La selección de la muestra se dividió en cinco fases. La primera fase fue la de captación de voluntarios, para lo cual se efectuaron visitas a los diferentes cursos de las carreras de psicología y fonoaudiología de la Universidad de Valparaíso, en las que se explicó a los alumnos las características generales de la investigación a realizar. Con los sujetos que se mostraron interesados

---

<sup>2</sup> “Estudio de tipo Experimental”, Según Tolman, E.C., en Mc Guigan, E.J.(1978). “Experimental Psychology: A Methodological Approach”. Englewood Cliffs. N.J. Prentice-Hall. Inc.

<sup>3</sup> En “Metodología de la Investigación”, R. Hernández Sampieri, 1998.

en participar se realizó una reunión informativa para entregar mayores detalles acerca del ensayo clínico, y a su vez se procedió a recoger los documentos que otorgaron el consentimiento informado<sup>4</sup> de parte de los eventuales participantes.

Una vez concluido este proceso, se realizó la segunda fase de selección, en la que quedaron excluidos automáticamente aquellos sujetos que fueran mayores de 25 años, esto debido a que a esta edad ya existe un 1% de deterioro cognitivo<sup>5</sup>, el que no podría diferenciarse de algún eventual deterioro en el rendimiento cognitivo producido por las sustancias suministradas. También fueron excluidas de la muestra todas aquellas personas que estuviesen bajo tratamiento con fármacos psicotrópicos, ya que, al existir interacción farmacológica, no se podrían atribuir los resultados como efecto directo de la sustancia suministrada. Además, podrían producirse efectos que interfirieran en el tratamiento primario del sujeto, lo que eventualmente podría ir en perjuicio de su salud. Finalmente, se excluyeron a todas las mujeres que estuvieran en tratamiento con anovulatorios, por los mismos motivos antes descritos, y porque además en la literatura revisada no existen datos concluyentes acerca de la interacción entre ambos tipos de fármacos.

Luego, en una tercera fase, se aplicó el inventario multifásico de la personalidad de Minnesota (M.M.P.I.), a los postulantes, con el fin de obtener información respecto de sus rasgos de personalidad, para luego eliminar de la muestra a aquellas personas cuyos perfiles se desviarán del rango de normalidad, con referencia a las normas estandarizadas vigentes para la población adulta Chilena (Risetti et al., 1989)<sup>6</sup>. Para evitar errores en la corrección e interpretación del cuestionario se utilizó un software computacional especialmente diseñado para el cálculo de los resultados del M.M.P.I. (Ortega, A.; Páez, M., 2000)<sup>7</sup>. En esta misma fase los sujetos debieron responder a un

---

<sup>4</sup> Anexo 1. Consentimiento Informado

<sup>5</sup> Según la tabla del índice de deterioro fisiológico normal, WAIS, Buenos Aires, Piados, 1988.

<sup>6</sup> Según la estandarización del inventario multifásico de personalidad de Minnesota (M.M.P.I.), en la población adulta Chilena (Risetti, Himmel, Maltés, González, Olmos, Pontificia Universidad Católica de Chile, 1989.

<sup>7</sup> Anexo 2 Plantilla de corrección computacional MMPI

cuestionario de salud y hábitos<sup>8</sup>. Una vez obtenidos los resultados del cuestionario, se descartaron a aquellos sujetos que según éste, estuviesen bajo tratamiento farmacológico, que presentasen alguna condición médica que les impidiese formar parte de la muestra, o bien, que no estuviesen dispuestos a abandonar ciertos hábitos (como beber alcohol, fumar, etc.) durante los días que durase el experimento.

En una cuarta fase de selección, post evaluación de personalidad y del cuestionario de salud, se efectuó una entrevista clínica a todos aquellos casos en que, luego de las evaluaciones realizadas en la fase anterior, quedaran aspectos por dilucidar, ya sea en el ámbito caracterológico o de salud.

Después de culminada la cuarta fase, se realizó una quinta y última fase de selección, la cual consistió en un examen médico general realizado por alumnos de 4º año de la carrera de Medicina de nuestra Universidad, para detectar cualquier problema de salud que pudiese invalidar a los sujetos para participar del ensayo clínico<sup>9</sup>.

#### **4. Variables**

##### **Variables Independientes**

**VI<sub>1</sub>** = Ciclo Circadiano

La variable Independiente “Ciclo Circadiano” está considerada en dos grados: “Grupo Diurno” y “Grupo Nocturno”.

El primero correspondió a los sujetos que realizaron el ensayo clínico completo (test-sustancia-retest) entre las 08:00 a.m. y las 20:00. p.m., del mismo día.

---

<sup>8</sup> Anexo 3 Cuestionario de Salud y Hábitos

<sup>9</sup> Anexo 4 Protocolo Semiológico

El segundo correspondió a los sujetos que comenzaron el ensayo clínico a las 19:00 p.m. (test-sustancia) y fueron reevaluados a las 08:30 a.m. del día siguiente (retest), luego de un ciclo de sueño entre “test-sustancia” y “retest”.

### **VI<sub>2</sub> = Sustancias Hipnóticas**

La variable independiente “Sustancias Hipnóticas” fue dividida en tres grados. Las sustancias utilizadas fueron: Triazolam de 0.25 mg. por vía Oral, Zolpidem de 7.5 mg, por Vía Oral, además como control o “Placebo”, se utilizó 0.00 mg de Triazolam/Zolpidem.

Debido a que el diseño es Doble Ciego<sup>10</sup>, las sustancias fueron rotuladas como “Sustancia A”(Triazolam), “Sustancia B” (Placebo) y “Sustancia C” (Zolpidem).

### **VI<sub>3</sub> = Sexo**

La variable independiente “Sexo” presenta dos grados: hombres y mujeres. Debido a que la literatura no es concluyente con respecto a las diferencias entre sexo para el proceso de consolidación, esta variable no se incluye dentro del diseño como posible causa para los resultados. Pero sí se realizó una paralelización de la muestra, esto es, se intentó que la cantidad de hombres fuese similar a la cantidad de mujeres, para que así no se pudiesen atribuir efectos a esta variable.

## **Variables Dependientes**

---

<sup>10</sup> Ver Diseño Experimental.

**VD<sub>1</sub>** = Esta variable corresponde a los resultados de los sujetos en las pruebas de Memoria Declarativa Semántica Conceptual (Ver anexo 5).

**VD<sub>2</sub>** = Esta variable corresponde a los resultados de los sujetos en las pruebas de Memoria Declarativa Semántica No-conceptual (Ver anexo 5).

#### **Posibles Variables Extrañas<sup>11</sup> (No controladas)**

**Vext<sub>1</sub>** = “Ruido ambiental”<sup>12</sup>.

**Vext<sub>2</sub>** = Capacidades mnémicas individuales de cada participante.

**Vext<sub>3</sub>** = Transferencia de información entre los participantes.

### **5. Diseño Experimental**

Se utilizó un diseño experimental de campo, en el cual se permite manipular deliberadamente al menos una variable independiente (VI) para observar su efecto y relación con una o más variables dependientes (VD). Sólo difiere del experimento de laboratorio, en el control de las variables extrañas, ya que, en el experimento de campo este control es menor, no obstante, suele tener una mayor validez externa, lo que hace que ambos tipos de experimentos sean deseables<sup>13</sup>.

---

<sup>11</sup> Según Tolman, E.C., en Mc Guigan, E.J.(1978). “Experimental Psychology: A Methodological Approach”. Englewood Cliffs. N.J. Prentice-Hall. Inc.

<sup>12</sup> Proveniente del funcionamiento de taladros y de otras herramientas a lo largo de la mayor parte del proceso de medición (pre y post), hecho que pudo afectar el rendimiento de los sujetos.

<sup>13</sup> Festinger, 1975; Kerlinger, 1975, en Hernández-Sampieri, R. (1998). “Metodología de la investigación”. Mc Graw-Hill. México.

Concretamente, para realizar nuestra investigación, se procedió a dividir la muestra definitiva en dos grupos de acuerdo a la variable independiente ciclo circadiano. Con esto se obtuvo dos muestras distintas; una muestra correspondiente al grupo diurno y otra correspondiente al grupo nocturno. La designación de las personas a los distintos grupos fue de manera aleatoria, intentando dejar la misma cantidad de hombres y de mujeres en ambos grupos, para que éstos tuvieran características similares. Como resultado de este proceso se elaboró un diseño factorial de 3x2 variables, el cual contenía la variable “Sustancias Hipnóticas” (A, B y C) dividido en el grupo Diurno y el grupo Nocturno (Ver figura 9).

	<b>Sustancia</b>		
<b>Grupo Diurno</b>	<b>Triazolam</b>	<b>Placebo</b>	<b>Zolpidem</b>
<b>Grupo Nocturno</b>	<b>Triazolam</b>	<b>Placebo</b>	<b>Zolpidem</b>

Figura 9. Diseño Experimental.

De acuerdo a esto, se procedió a ejecutar el ensayo clínico, de manera que cada sujeto participante fuera sometido a las diferentes situaciones experimentales de acuerdo a la variable independiente “sustancias hipnóticas”. Así, todos los sujetos participantes, pertenecientes a ambos grupos experimentales (diurno y nocturno) fueron sometidos a los efectos de las sustancias hipnóticas Triazolam y Zolpidem, más Placebo.

Para realizar el ensayo clínico, fue necesario subdividir a los grupos, tanto Diurno como Nocturno, en tres subgrupos cada uno (Grupo Diurno 1, 2 y 3; y Grupo Nocturno 1, 2 y 3).

Como resultado de este proceso se elaboraron dos matrices (una para Grupo Diurno y una para Grupo Nocturno), las cuales agruparon a la variable “Sustancias Hipnóticas” (A, B y C) a través de diferentes fases de administración (fase 1, fase 2 y fase 3). El término “fase” hace referencia al orden de administración de las sustancias hipnóticas, el cual se dio con una semana de separación. (Ver figura 10)

Con este proceso de “aleatorización” se intentó evitar las posibles expectativas de los sujetos en relación con los efectos que éstos pudieren atribuirles a alguna sustancia en particular. Esto se logró a través de suministrar a cada grupo una sustancia distinta en cada fase experimental.

		Fase 1	Fase 2	Fase 3
<b>Grupo Diurno</b>	<b>Diurno 1 (♀/♂)</b>	A	B	C
	<b>Diurno 2 (♀/♂)</b>	B	C	A
	<b>Diurno 3 (♀/♂)</b>	C	A	B

		Fase 1	Fase 2	Fase 3
<b>Grupo Nocturno</b>	<b>Nocturno 1 (♀/♂)</b>	A	B	C
	<b>Nocturno 2 (♀/♂)</b>	B	C	A
	<b>Nocturno 3 (♀/♂)</b>	C	A	B

Figura 10. Matrices de orden de administración de las sustancias durante el ensayo clínico, tanto para el grupo diurno como para el nocturno.

Donde: A = Triazolam, B = Placebo, C = Zolpidem.

Asimismo, también se intentó evitar la posible influencia de una sustancia por sobre otra, es decir, que ocurriera alguna interacción entre las distintas sustancias suministradas a cada sujeto a través de

las distintas fases de administración. Por lo tanto, separando semanalmente las fases de administración se logró el efecto de “Wash Out” de las diferentes sustancias. Esto es, a la semana los sujetos, en teoría, deberían quedar libres de metabolitos u otros componentes propios del fármaco que pudiesen interactuar con la nueva sustancia administrada.

El orden de administración de las sustancias, de acuerdo a cada fase experimental fue:

- Para la **fase 1**, el orden de administración fue: Sustancia **A**, para el subgrupo 1 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **B**, para el subgrupo 2 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **C**, para el subgrupo 3 (Tanto diurno como nocturno).
- Para la **fase 2**, el orden de administración fue: Sustancia **B**, para el subgrupo 1 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **C**, para el subgrupo 2 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **A**, para el subgrupo 3 (Tanto diurno como nocturno).
- Para la **fase 3**, el orden de administración fue: Sustancia **C**, para el subgrupo 1 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **A**, para el subgrupo 2 (Tanto diurno como nocturno); Sustancia **B**, para el subgrupo 3 (Tanto diurno como nocturno).

Por último, como es común en las investigaciones farmacológicas, se utilizó el método de “Doble ciego”, es decir, método en el que ni los investigadores ni los sujetos participantes están enterados del tipo de sustancia que contienen las cápsulas suministradas en el ensayo clínico. Esto, con el fin de evitar realizar inferencias sesgadas acerca de los resultados obtenidos luego de realizar el ensayo clínico.

Luego de realizado el ensayo clínico, se obtuvo la siguiente información: La sustancia rotulada con la letra “**A**” correspondió a “**Triazolam**” (Benzodiazepina); la sustancia rotulada con la letra “**B**” correspondió a “**Placebo**”, y por último la rotulada con la letra “**C**” correspondió a “**Zolpidem**” (hipnótico de tipo No-Benzodiazepínico).

## 6. Hipótesis

**Hipótesis 1:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo**.”*

**Hipótesis 2:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem**.”*

**Hipótesis 3:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem**.”*

**Hipótesis 4:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Placebo**.”*

**Hipótesis 5:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Zolpidem**.”*

**Hipótesis 6:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Zolpidem**.”*

**Hipótesis 7:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo**.*”

**Hipótesis 8:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem**.*”

**Hipótesis 9:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem**.*”

**Hipótesis 10:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Placebo**.*”

**Hipótesis 11:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Triazolam** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Zolpidem**.*”

**Hipótesis 12:** “*El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben **Zolpidem**.*”

**Hipótesis 13:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben el mismo fármaco.”

**Hipótesis 14:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben la misma sustancia.”

**Hipótesis 15:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben el mismo fármaco.”

**Hipótesis 16:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben el mismo fármaco.”

**Hipótesis 17:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo** serán menores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben la misma sustancia.”

**Hipótesis 18:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica no-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem** serán mayores al número de palabras recordadas por los sujetos del grupo nocturno que reciben el mismo fármaco.”*

**Hipótesis 19:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Triazolam** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben la misma sustancia.”*

**Hipótesis 20:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben la misma sustancia.”*

**Hipótesis 21:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben **Zolpidem** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo diurno que reciben la misma sustancia.”*

**Hipótesis 22:** *“El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Triazolam** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben la misma sustancia.”*

**Hipótesis 23:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Placebo** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben la misma sustancia.”

**Hipótesis 24:** “El número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben **Zolpidem** serán mayores al número de palabras recordadas en las pruebas de Memoria declarativa semántica No-conceptual de los sujetos del grupo nocturno que reciben la misma sustancia.”

## 7. Instrumentos

### 1. Instrumento para medir Memoria Declarativa Semántica (Conceptual).

Esta prueba intenta medir la función cognitiva “Memoria Declarativa Semántica”<sup>14</sup> (Conceptual). El instrumento consiste en un listado de 10 palabras diferentes, cuyos significados no están relacionados a una categoría conceptual. El sujeto debe memorizar estas palabras y posteriormente recordarlas sin importar su orden<sup>15</sup>. Los estímulos se presentan al sujeto por medio del canal auditivo, es decir, se leen en voz alta todas las palabras, y luego de finalizar este proceso, se les pide que verbalicen la mayor cantidad de palabras que recuerden. La prueba concluye una vez que el sujeto es capaz de memorizar todo el listado, para lo que cuenta con todos los ensayos que estime necesarios.

Como los objetivos de las mediciones realizadas no son psicométricos, no se entregan datos acerca de la confiabilidad o validez del instrumento. No obstante, en relación con lo último, la validez aparente del instrumento es alta.

---

<sup>14</sup> Ver capítulo 1, “Memoria”, Pág.10.

<sup>15</sup> Anexo 5 Instrumentos

Se elaboraron tres versiones diferentes de este instrumento, los que fueron utilizados uno para cada fase de administración, con el objetivo de evitar que se produjera el aprendizaje de las palabras de una fase a otra.

## 2. *Instrumento para medir Memoria Declarativa Semántica (No conceptual).*

Este instrumento consiste en un listado de 7 palabras diferentes, las que fueron inventadas y por lo tanto no tienen significado; éstas intentan medir la función cognitiva “Memoria Declarativa Semántica”<sup>16</sup> (No conceptual). El sujeto debe memorizarlas y posteriormente recordarlas sin importar su orden, Los estímulos se presentan al sujeto de la misma manera recién descrita, es decir, se lee en voz alta todas las palabras, y luego de finalizar se le pide que recuerde todas las que pueda. La prueba concluye una vez que el sujeto es capaz de memorizar todo el listado, para lo cual, cuenta con todos los ensayos que requiera.

Como los objetivos de las mediciones realizadas no son psicométricos, no se entregan datos acerca de la confiabilidad o validez del instrumento. No obstante, en relación con lo último, la validez aparente del instrumento es alta.

Al igual que el instrumento anterior, también se contó con tres versiones diferentes, para los mismos objetivos antes planteados.

Además, este instrumento se utilizó para neutralizar el efecto que pudiese tener el aprendizaje previo, el tono emocional evocado y la significación del estímulo en la cantidad de palabras que el sujeto recordase. Considerando que los factores antes mencionados pudiesen incrementar la cantidad de recuerdo en los sujetos en la modalidad de palabras conceptuales, se incorporó entonces esta otra modalidad.

---

<sup>16</sup> Ver Anexo 5

## 8. Ensayo Clínico

Es importante mencionar que estos ensayos clínicos fueron realizados de acuerdo a la declaración de Helsinki y cumpliendo con las normas técnicas de “Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos” del Ministerio de Salud (2001). A su vez, esta investigación fue aprobada por el comité de ética para realizar investigaciones con fármacos en Humanos, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, ya que esta investigación forma parte de un proyecto más extenso perteneciente a DIPUV (DIPUV 07/2002).

El experimento se llevó a cabo durante las tres primeras semanas del mes de Agosto del año 2002, en la Escuela de Psicología de la Universidad de Valparaíso. Este proceso se llevó a cabo en las salas taller que fueron habilitadas para este ensayo.

Los participantes del grupo diurno eran citados a las 8:30 a.m., donde se les aplicaba individualmente a cada participante los instrumentos antes descritos. Acto seguido, se les suministraba la sustancia correspondiente a la fase del ensayo, y luego eran reevaluados, alrededor de las 18:00 p.m. de la tarde; aproximadamente, 8 horas después de la ingesta de la sustancia. En esta reevaluación, los sujetos debían repetir la mayor cantidad de palabras de la lista memorizada con anterioridad. Por último, se les aplicó un Cuestionario de Seguimiento<sup>17</sup> sobre la sintomatología asociada (efectos secundarios) a la ingesta de las sustancias, que fuese manifestada por los participantes.

Es importante mencionar que el grupo diurno no debía dormir durante el período de administración de la sustancia hasta después de la reevaluación.

---

<sup>17</sup> Anexo 6 Cuestionario Seguimiento

Para esto se les solicitó a los participantes que realizaran sus actividades cotidianas dentro de la escuela de psicología y que permanecieran en esta por motivos de seguridad (para evitar posibles accidentes al cruzar la calle, etc.)

Debido a que existía la posibilidad de reacciones no deseables producidas por las sustancias, se contaba con un médico que actuaría en situaciones de emergencia, además de mantener una constante supervisión sobre los participantes en caso de presentar cualquier sintomatología que pudiese perjudicar su salud.

Por otro lado, los participantes del grupo nocturno, fueron citados a las 19:00 p.m., para ser evaluados mediante el mismo procedimiento que el grupo diurno, no obstante, la reevaluación de este grupo se llevaba a cabo a primera hora del día siguiente (8:00 am). Para esto los participantes se retiraban a sus casas a dormir.

En una primera instancia a los participantes del grupo nocturno, se les hacía tomar la sustancia y luego se les iba a dejar a sus respectivos hogares bajo la supervisión de uno de los experimentadores, esto también por razones de seguridad. La última semana del ensayo experimental por motivos de fuerza mayor (falta de vehículo que movilizara a los participantes) se tuvo que cambiar este método, y por lo tanto, se procedió a entregarles la sustancia, indicándoles que la ingirieran media hora antes de acostarse. Al día siguiente, fueron reevaluados y les hizo un seguimiento de la sintomatología, al igual que en el Grupo Diurno.

Este modo de proceder, fue realizado para ambos grupos durante las tres fases del experimento. Básicamente, esto fue posible, ya que a lo largo de todo el ensayo clínico, no hubo ni deserciones, ni problemas de puntualidad por parte de los participantes.

Además de las precauciones antes vistas y debido a que se administró sustancias que requieren de una dieta específica, a los participantes se les prescribió que siguieran un régimen liviano<sup>18</sup>, para lo cual, se les entregó tanto un desayuno como un almuerzo con estas características.

Finalmente es relevante mencionar, que las condiciones ambientales de la escuela no fueron del todo favorables, ya que durante el período en el cual se realizó la experimentación, la escuela se encontraba bajo diversos trabajos de construcción, los que producían gran contaminación acústica; y no factible de ser controlada.

### **9. Procesamiento Estadístico**

Para el análisis de los datos obtenidos del ensayo clínico en las pruebas de Memoria Declarativa Semántica Conceptual y de Memoria Declarativa Semántica No Conceptual, se utilizaron los Softwares estadísticos: *SPSS para Windows versión 11.0.1, Copyright © SPSS Inc., 1989-2001*, y *Microcal Origin (TM) versión 6.0, Copyright © 1991-1999 Microcal Software Inc.*

Estas aplicaciones fueron utilizadas para realizar el cálculo estadístico de comparación de medias para poblaciones independientes (*t*-Test muestras independientes).

Los resultados serán analizados en el próximo capítulo<sup>19</sup>.

---

<sup>18</sup> Anexo 7 Régimen Liviano.

<sup>19</sup> Anexo 8 Resultados Estadísticos

*Se llama Memoria a la facultad  
de acordarse de aquello que  
quisiéramos olvidar.*

*Daniel Gelin*

## CAPITULO V

### RESULTADOS

Luego de haber realizado los análisis estadísticos correspondientes a los resultados obtenidos por los sujetos en las diferentes pruebas aplicadas, se observó que:

1. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica Conceptual para el grupo diurno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones según la variable sustancia entre el fármaco Triazolam v/s Placebo, y entre los fármacos Triazolam v/s Zolpidem<sup>20</sup>. De acuerdo a esto, no se corroboran las hipótesis N°1 y N°2 propuestas<sup>21</sup>.

Por el contrario, en cuanto a la comparación entre Placebo v/s Zolpidem, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a favor de Zolpidem<sup>22</sup>. Esto significa que los sujetos del grupo diurno que consumieron Zolpidem, tuvieron un mejor rendimiento en la prueba de Memoria Declarativa Semántica Conceptual que los sujetos que consumieron placebo. No obstante, este hallazgo va en contra de lo propuesto en la hipótesis N° 3<sup>23</sup>.

Por lo tanto no se confirman las Hipótesis realizadas en relación con la prueba antes mencionada.

---

<sup>20</sup> Ver tabla 1

<sup>21</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

<sup>22</sup> Ver tabla 1

<sup>23</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

**Tabla 1: Prueba “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Comparación entre sustancias en Grupo Diurno**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica Conceptual”					
Ciclo Circadiano	Sustancia	Medias	t	p = 0.05	
Grupo Nocturno	Triazolam v/s Placebo	6.64	0.068	0.946	No existen diferencias significativas
		6.59			
	Triazolam v/s Zolpidem	6.64	0.000	1.000	No existen diferencias significativas
		6.64			
	Placebo v/s Zolpidem	6.59	-0.070	0.945	No existen diferencias significativas
		6.64			

2. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica Conceptual para el grupo nocturno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones según la variable sustancia entre el fármaco Triazolam v/s Placebo, ni entre los fármacos Triazolam v/s Zolpidem, ni entre Placebo v/s Zolpidem<sup>24</sup>. De acuerdo a esto, no se corroboran las hipótesis N°4, N°5 y N°6 propuestas para la prueba antes mencionada<sup>25</sup>.

**Tabla 2: Prueba “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Comparación entre sustancias en Grupo Nocturno**

<b>SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica Conceptual”</b>					
<b>Ciclo Circadiano</b>	<b>Sustancia</b>	<b>Medias</b>	<b>t</b>	<b>p = 0.05</b>	
Grupo Diurno	Triazolam v/s Placebo	6.86 5.62	-1.646	0.108	No existen diferencias significativas
	Triazolam v/s Zolpidem	6.86 7.57	1.151	0.257	No existen diferencias significativas
	Placebo v/s Zolpidem	5.62	<b>2.615</b>	<b>0.013</b>	<b>Si existen diferencias significativas</b>

<sup>24</sup> Ver tabla 2

<sup>25</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

3. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual para el grupo diurno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones según la variable sustancia entre el fármaco Triazolam v/s Placebo, ni entre los fármacos Triazolam v/s Zolpidem, ni entre Placebo v/s Zolpidem<sup>26</sup>. De acuerdo a esto, no se corroboran las hipótesis N°7, N°8 y N°9 propuestas para la prueba antes mencionada<sup>27</sup>.

**Tabla 3: Prueba “Memoria Declarativa Semántica no-Conceptual” Comparación entre sustancias en Grupo Diurno**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual”					
Ciclo Circadiano	Sustancia	Medias	t	p = 0.05	
Grupo Diurno	Triazolam v/s Placebo	2.48	0.951	0.347	No existen diferencias significativas
		2.00			
	Triazolam v/s Zolpidem	2.48	0.210	0.10	
		2.38			
	Placebo v/s Zolpidem	2.00	-0.735	0.467	
		2.38			

<sup>26</sup> Ver tabla 3

<sup>27</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

4. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica (no-Conceptual) para el grupo nocturno no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones según la variable sustancia entre el fármaco Triazolam v/s Placebo, ni entre los fármacos Triazolam v/s Zolpidem, ni entre Placebo v/s Zolpidem<sup>28</sup>. De acuerdo a esto, no se corroboran las hipótesis N°10, N°11 y N°12 propuestas para la prueba antes mencionada<sup>29</sup>.

**Tabla 4: Prueba “Memoria Declarativa Semántica no-Conceptual” Comparación entre sustancias en Grupo Nocturno**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual”					
Ciclo Circadiano	Sustancia	Medias	t	p = 0.05	
Grupo Nocturno	Triazolam v/s Placebo	3.27	0.090	0.929	No existen diferencias significativas
		3.23			
	Triazolam v/s Zolpidem	3.27	-0.636	0.528	
		3.59			
	Placebo v/s Zolpidem	3.23	-0.793	0.432	
		3.59			

<sup>28</sup> Ver tabla 4

<sup>29</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

5. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica Conceptual comparada de acuerdo a la variable ciclo circadiano (Diurno v/s Nocturno) por cada sustancia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el fármaco Triazolam, ni para Placebo, ni para Zolpidem<sup>30</sup>. De acuerdo a esto, no se corroboran las hipótesis N°13, N°14 y N°15 propuestas para la prueba antes mencionada<sup>31</sup>.

**Tabla 5: Prueba “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Comparación entre grupos (Diurno vs.Nocturno) por sustancia**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica Conceptual”					
Sustancia	Ciclo Circadiano	Medias	t	p = 0.05	
Triazolam	Diurno v/s Nocturno	6.86	0.335	0.740	No existen diferencias significativas
		6.64			
Placebo	Diurno v/s Nocturno	5.62	-1.284	0.206	No existen diferencias significativas
		6.59			
Zolpidem	Diurno v/s Nocturno	7.57	0.149	0.636	No existen diferencias significativas
		6.64			

<sup>30</sup> Ver tabla 5

<sup>31</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

6. En relación con la prueba de Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual de acuerdo a la variable ciclo circadiano comparada por sustancia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para el fármaco Triazolam. Esto implica que la hipótesis N°16 no se confirma<sup>32</sup>. Por el contrario, en relación con la sustancia Placebo y con el fármaco Zolpidem<sup>33</sup>, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esto corrobora la hipótesis N°17<sup>34</sup>, es decir, los sujetos del grupo nocturno obtuvieron una mayor tasa de memorización que los sujetos del grupo diurno que recibieron Placebo. Sin embargo, la diferencia significativa encontrada para la hipótesis N°18, no la confirma, puesto que lo hallado va en contra de lo propuesto en ella<sup>35</sup>.

**Tabla 6: Prueba “Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual” Comparación entre grupos (Diurno vs.Nocturno) por sustancia**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes)“Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual”					
Sustancia	Ciclo circadiano	Medias	t	p = 0.05	
Triazolam	Diurno v/s Nocturno	2.48	-1.612	0.115	No existen diferencias significativas
		3.27			
Placebo	Diurno v/s Nocturno	2.00	-2.393	0.021	Si existen diferencias significativas
		3.23			
Zolpidem	Diurno v/s Nocturno	2.38	-2.616	0.012	Si existen diferencias significativas
		3.59			

<sup>32</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

<sup>33</sup> Ver tabla 6

<sup>34</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

<sup>35</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

7. Con respecto a la comparación entre Memoria Declarativa Conceptual y Memoria Declarativa No Conceptual, de acuerdo a la variable Sustancias para el Grupo Diurno, se encontró que existen diferencias significativas para el fármaco Triazolam, para la sustancia Placebo y para el fármaco Zolpidem<sup>36</sup>. Esto significa que el promedio de memorización de palabras Conceptuales fue mayor que el promedio de memorización de palabras No Conceptuales, lo que confirma las Hipótesis N°19, N°20 y N°21<sup>37</sup>.

**Tabla 7: Comparación entre “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Vs.”Memoria Declarativa Semántica No-conceptual” en Grupo Diurno.**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Vs.”Memoria Declarativa Semántica No-conceptual”						
Ciclo Circadiano	Sustancia	Medias	t	p = 0.05		
Grupo Diurno	Triazolam v/s Triazolam	6.857	-8.134	5.193	Si existen diferencias significativas	
		2.476				
	Placebo v/s Placebo	5.619	-4.989	1.223		
		2.000				
	Zolpidem v/s Zolpidem	7.571	-9.472	8.989		Si existen diferencias significativas
		2.380				

<sup>36</sup> Ver tabla 7

<sup>37</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

8. Con respecto a la comparación entre Memoria Declarativa Conceptual y Memoria Declarativa No Conceptual, de acuerdo a la variable Sustancias para el Grupo Nocturno, se encontró que existen diferencias significativas para el fármaco Triazolam, para la sustancia Placebo y para el fármaco Zolpidem<sup>38</sup>. Esto significa que el promedio de memorización de palabras Conceptuales fue mayor que el promedio de memorización de palabras No Conceptuales, lo que confirma las Hipótesis N°22, N°23 y N°24<sup>39</sup>.

**Tabla 8: Comparación entre “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Vs.”Memoria Declarativa Semántica No-conceptual” en Grupo Nocturno.**

SPSSv11.0.1/ t-Test (muestras independientes) “Memoria Declarativa Semántica Conceptual” Vs.”Memoria Declarativa Semántica No-conceptual”					
Ciclo Circadiano	Sustancia	Medias	t	p = 0.05	
Grupo Nocturno	Triazolam v/s Triazolam	6.636 3.272	-5.427	2.633	Si existen diferencias significativas
	Placebo v/s Placebo	6.590 3.227	-5.959	4.543	Si existen diferencias significativas
	Zolpidem v/s Zolpidem	6.636 3.590	-5.409	2.788	Si existen diferencias significativas

<sup>38</sup> Ver tabla 8

<sup>39</sup> Ver capítulo 2 Metodología, apartado Hipótesis.

Cabe mencionar, que la presente investigación consideró un seguimiento sintomatológico de cada uno de los sujetos participantes el cual se clasificó en grupo diurno y grupo nocturno, considerando las tres sustancias administradas y divididos entre hombre y mujeres (Anexo 9).

Del grupo diurno para el fármaco Triazolam, los síntomas más recurrentes fueron: problemas de concentración(47.6%), vértigos(23.8%), somnolencia(23.8%) y amnesias(19%).

Para Placebo, los síntomas más recurrentes fueron: problemas de concentración(19%), somnolencia(14.2%) y cefalea(9.5%).

Para Zolpidem, los síntomas más recurrentes fueron:, Mareos(33.3%), diplopía(33.3%), amnesias(23.8%), somnolencia(19%) y problemas de concentración(14.2%).

Para el grupo nocturno los que consumieron Triazolam, los efectos más recurrentes fueron somnolencia(27.2%), despertar nocturno(18.8%), problemas de concentración(13.6%) y amnesias(13.6%).

Para placebo, los efectos más recurrentes fueron: problemas de concentración(22.7%), somnolencia(13.6%), problemas perceptivos(9%), y bradipsiquia (9%).

Para Zolpidem, los efectos más recurrentes fueron: amnesias(36.6%), despertar nocturno (27.2%), mareos (22.7%), somnolencia(18.18%), diplopía(9%), problemas de confusión(9%), problemas de concentración (9%).

*No guardes nunca en la cabeza  
aquello que te quepa en un bolsillo.*

*Albert Einstein*

## CAPITULO VI

### CONCLUSIONES

Antes de comenzar a exponer las conclusiones extraídas a partir de la presente investigación, mencionaremos brevemente la idea principal que dirigió nuestro trabajo, para poder llegar a un mejor entendimiento de lo que se explicará con posterioridad. Esta idea consiste principalmente en que -según la literatura disponible- “el sueño constituye un mecanismo facilitador para el proceso de consolidación de la memoria en general, y de la memoria declarativa semántica (tanto conceptual como No-conceptual)” en particular”.

Este planteamiento se advirtió en las comparaciones efectuadas entre los grupos diurnos versus nocturnos que recibieron Placebo, tanto para las pruebas de Memoria Declarativa Conceptual como No- Conceptual (Gráfico 1).

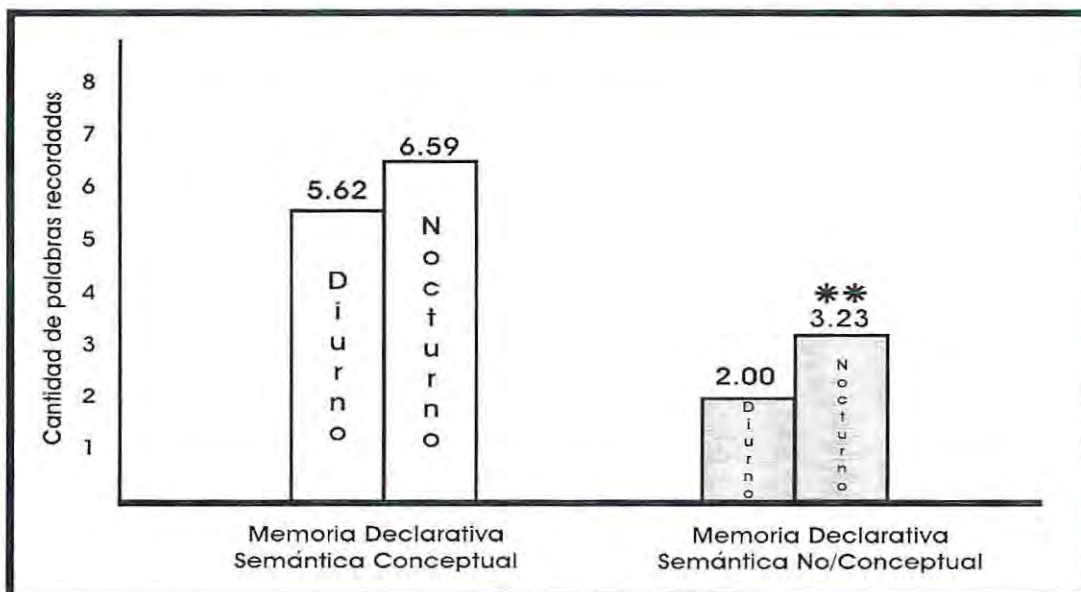


Gráfico 1. Placebo Vs. Placebo

En ellas se observó que en ambos tipos de pruebas los sujetos pertenecientes al grupo nocturno obtuvieron una mayor tasa de recuerdo que los pertenecientes al grupo diurno, lo que corrobora la idea antes expuesta. Entendiendo entonces que el sueño constituye un mecanismo facilitador del proceso de consolidación de la memoria, nos encontramos en condiciones de exponer las conclusiones extraídas a partir de los resultados obtenidos en nuestra investigación, en relación con los efectos que diversas sustancias tienen sobre este ciclo, y con ello sobre el proceso de consolidación.

En primera instancia nos referiremos a las conclusiones extraídas de las comparaciones realizadas entre los grupos diurnos y nocturnos que recibieron Triazolam y Zolpidem.

En relación con la Memoria Declarativa Semántica Conceptual se observó que para ambos hipnóticos, pese a no existir diferencias estadísticamente significativas, la tasa de recuerdo fue mayor en los sujetos del ciclo diurno. No obstante, creemos que esto no se debe a una disminución de la consolidación en los sujetos del grupo nocturno producto de la ingesta de las sustancias mencionadas, como fue planteado en nuestras hipótesis, ya que en este mismo grupo, la tasa de recuerdo de los sujetos que consumieron Placebo fue similar (Gráfico 2).

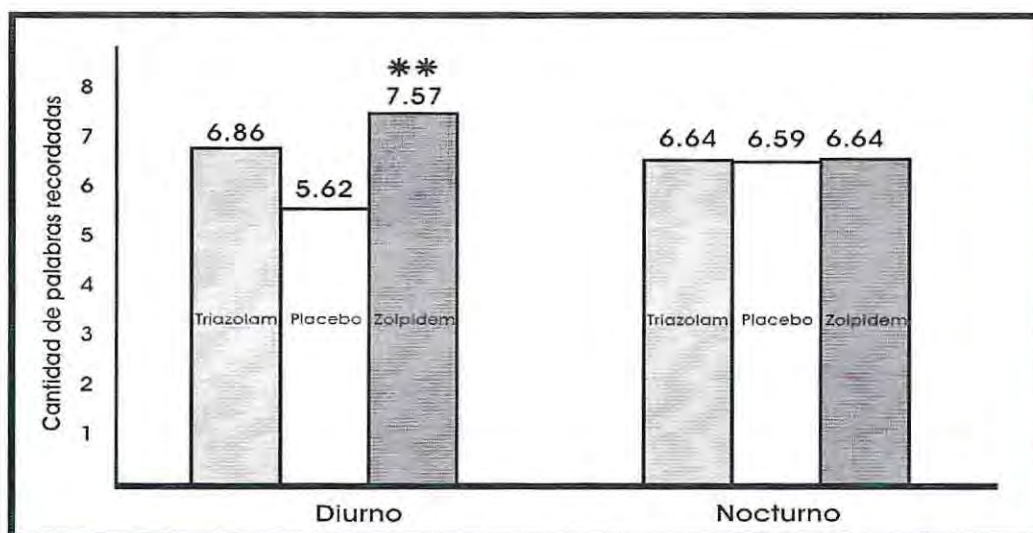
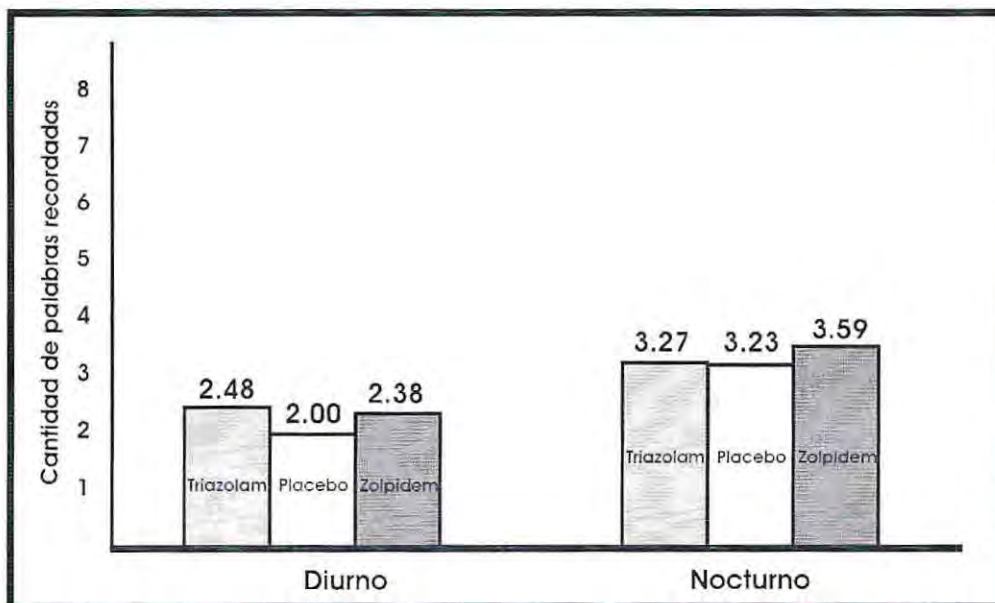


Gráfico 2. Memoria Declarativa Semántica Conceptual

No obstante, creemos que lo observado en los sujetos del grupo diurno se debe más bien a un fenómeno descrito como *Facilitación Retrograda*. Esto es un incremento del recuerdo de lo aprendido justo antes de la ingesta de las sustancias mencionadas, lo que se podría explicar debido a que la persona que está bajo la influencia de estos hipnóticos disminuiría su estado de vigilancia, y por ende se hallaría expuesto a menor grado de interferencia proveniente de los estímulos del medio ambiente. De este modo, se crearía una especie de “bloqueo” frente a la consolidación de nueva información y ello se expresaría en un incremento del recuerdo de la información adquirida previamente (Coenen & Smit, 2001).

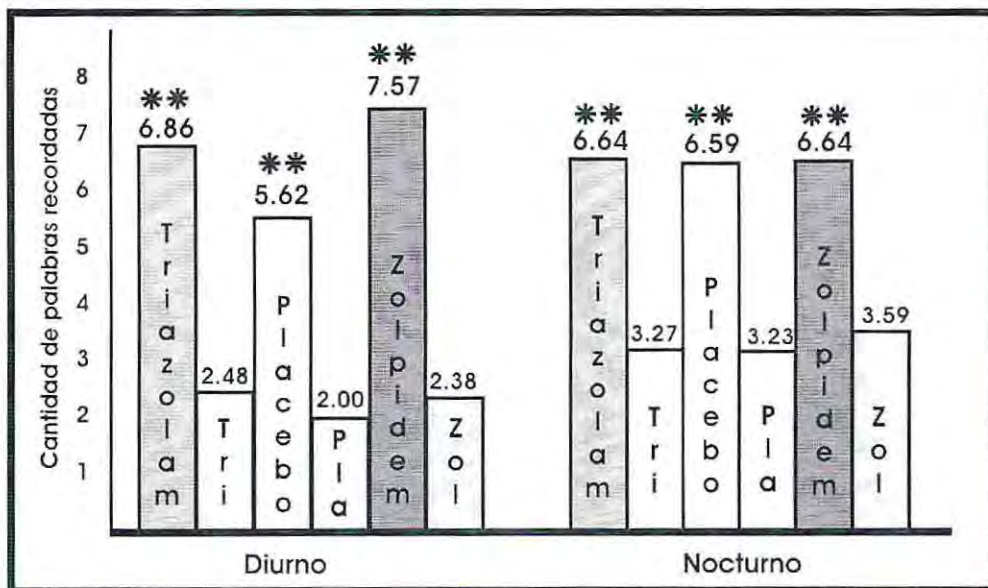
Además, el hecho que los sujetos del grupo diurno que consumieron placebo recordaran menos información que quienes consumieron hipnóticos, podría deberse a que ellos no tendrían este bloqueo frente a la interferencia producida por nuevos estímulos provenientes del medio ambiente. Particularmente, para el caso de Placebo versus Zolpidem en el grupo diurno, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas (Gráfico 2).

Por el contrario, con relación a la Memoria Declarativa Semántica No-Conceptual los sujetos pertenecientes al grupo nocturno obtuvieron una mayor tasa de recuerdo que los del ciclo diurno, y especialmente en relación con la sustancia Zolpidem, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas. Además, no se observa un decremento en la consolidación en los sujetos del grupo nocturno producto de la ingesta de las sustancias mencionadas, como fue planteado en nuestras hipótesis, ya que en este mismo grupo, la tasa de recuerdo de los sujetos que consumieron Placebo fue similar Sin embargo, podemos señalar que en este caso no se observó el fenómeno de facilitación retrógrada recién descrito para las pruebas de memoria declarativa semántica conceptual, y esto podría deberse a la existencia de procesamientos cognitivos diferentes a la base de la información con contenido conceptual y No-conceptual (Gráfico 3).



*Gráfico 3. Memoria Declarativa Semántica No Conceptual.*

Esta diferencia observada podría apoyarse además en que, para el caso de la memoria declarativa semántica No-conceptual no habría una categoría pre-existente que admita o permita relacionar estos nuevos estímulos. En este sentido, podríamos intuir que el fenómeno de facilitación retrógrada estaría apoyado además por la pre-existencia de categorías que permitirían recordar con mayor facilidad material que esté asociado a algún concepto. Esto es coherente con los resultados obtenidos en las comparaciones realizadas entre las pruebas de memoria declarativa semántica conceptual versus No-conceptual, en que claramente se observa que la tasa de recuerdo de los sujetos en las primeras fue muy superior a las segundas, en todas las sustancias suministradas, tanto para el grupo diurno como nocturno, y además siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 4).



*Gráfico 4. Memoria Declarativa Semántica Conceptual Vs. Semántica No Conceptual. Las columnas con mayor tasa de recuerdo pertenecen a las pruebas de Memoria Declarativa Semántica Conceptual*

Es posible que el “bloqueo” que producirían los hipnóticos en los participantes del grupo diurno, no sea lo suficientemente poderoso para facilitar la memorización de las palabras no conceptuales, por lo tanto, quizá el procesamiento de este tipo de palabras requiera de una disminución aun mayor de la interferencia, lo que explicaría el hecho que exista una mayor tasa de memorización de la memoria declarativa semántica no conceptual en los sujetos del grupo de nocturno, lo que avalaría el hecho que el sueño sea necesario para facilitar la consolidación de este tipo de material.

En cuanto a las comparaciones entre los fármacos utilizados tanto para el grupo diurno como nocturno en las pruebas de Memoria Declarativa Semántica Conceptual, podemos indicar que no existen diferencias estadísticamente significativas para el primer grupo, pese a que Zolpidem presenta una mayor tasa de memorización; a diferencia del grupo Nocturno donde los resultados de ambos fármacos fueron idénticos (Gráfico 5).

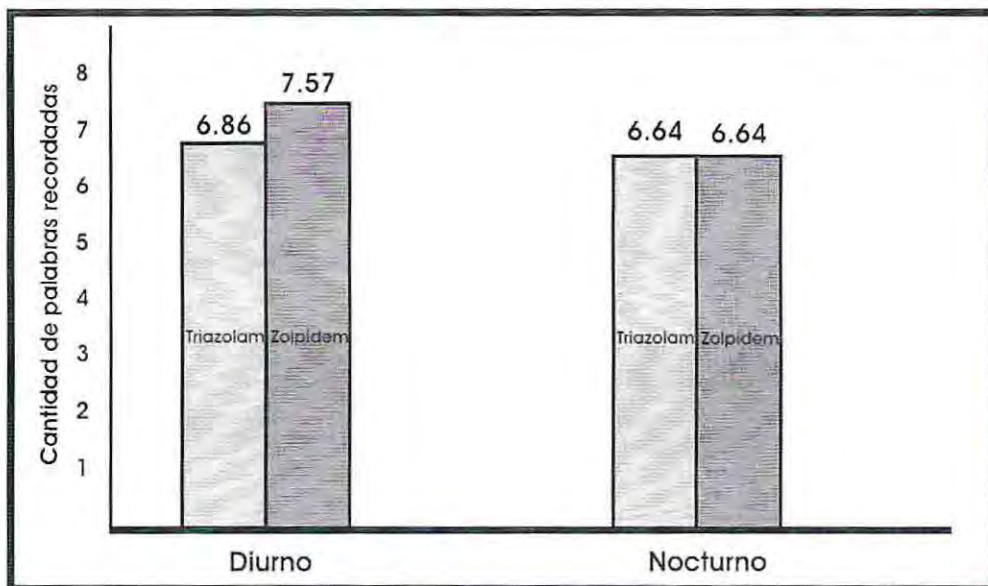
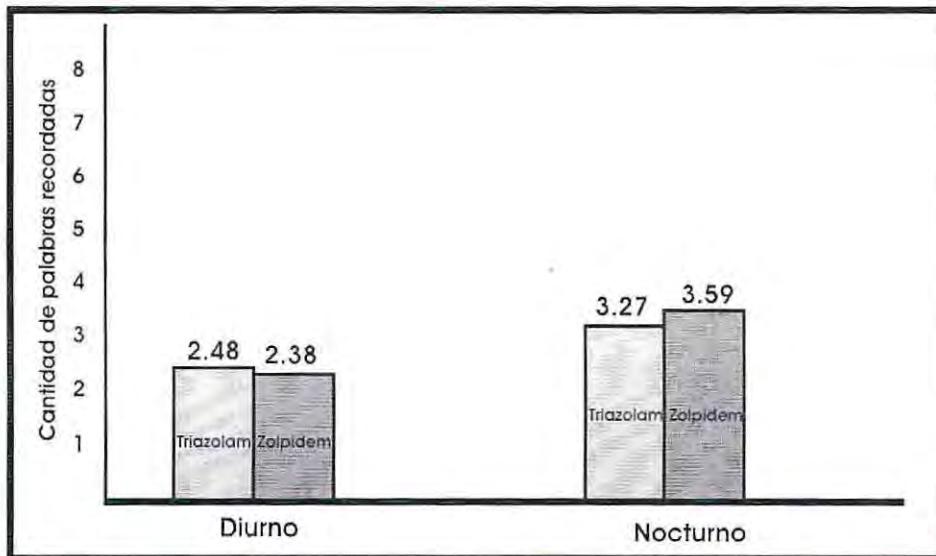


Gráfico 5. Memoria Declarativa Semántica Conceptual.

Al igual que la comparación entre Zolpidem y Placebo, podemos observar que Zolpidem (Gráfico 2), para el grupo Diurno, permite una mayor tasa de memorización en comparación con Triazolam, lo que se expresaría nuevamente en que Zolpidem estaría produciendo un mayor “bloqueo” a estímulos del medio ambiente, y por consiguiente produciendo una mayor *Facilitación Retrógrada* con respecto a Triazolam.

En cuanto al grupo Nocturno, ya se ha mencionado que no existen diferencias, lo que implicaría que ni Triazolam ni Zolpidem, estarían influyendo sobre los mecanismos de consolidación de este tipo de material (conceptual), lo que se refleja, como fue antes descrito, al comparar los resultados de los fármacos con Placebo (Gráfico 2) ya que estos fueron similares.

En relación con las comparaciones entre los fármacos Triazolam y Zolpidem, para la Memoria Declarativa Semántica No Conceptual, tanto para el Grupo Diurno como el Nocturno, podemos observar que para el grupo Diurno no existen diferencias entre Placebo, Triazolam y Zolpidem (Gráfico 3); lo que avala el hecho que los fármacos no son suficientes para gatillar el fenómeno de *facilitación retrógrada* para las palabras no conceptuales. (Gráfico 6)



*Gráfico 6. Memoria Declarativa Semántica No Conceptual.*

En lo que respecta a la noche, no existen diferencias entre Triazolam y Zolpidem, lo que indicaría que estos fármacos no generarían una disminución en la tasa de recuerdo, como había sido hipotetizado. Esto se vuelve a fundamentar al realizar la comparación con Placebo, como ya fue antes mencionado (Gráfico 3).

Sobre la base de los datos obtenidos podemos concluir que:

- El sueño sin fármacos favorece el proceso de consolidación de la memoria declarativa semántica tanto conceptual como no conceptual.
- Los fármacos utilizados actúan en forma diferenciada en el día y en la noche.
- La tasa de recuerdo es diferente para las pruebas de Memoria Declarativa Semántica Conceptual y No Conceptual.
- La Facilitación Retrógrada se da sólo de día y especialmente para la Memoria Declarativa Semántica de tipo conceptual.
- Los hipnóticos utilizados para los grupos nocturnos no tuvieron diferencias con el placebo.

- En nuestra investigación los fármacos no fueron concluyentes con respecto a una disminución de la tasa del recuerdo de palabras.
- Para la consolidación de la Memoria Declarativa Semántica No Conceptual, el sueño juega un rol importante pese a encontrarse bajo los efectos de hipnóticos.
- Al comparar los fármacos entre sí no se encontraron diferencias.

## DISCUSION FINAL

Las conclusiones obtenidas a partir de la presente investigación ponen de manifiesto la importancia del rol que cumple el sueño en el proceso de consolidación de la memoria en general, y en particular de la memoria declarativa de tipo semántica. No obstante, no fueron tan auspiciosas las conclusiones en relación con la influencia que ciertas sustancias ejercen sobre el proceso antes mencionado. Pese a lo anterior, no es menos importante poder señalar que fruto de nuestra búsqueda salieron a la luz ciertos fenómenos que, sin duda, contribuyen al conocimiento existente en relación con la memoria humana. Entre ellos podemos destacar el fenómeno de Facilitación Retrógrada, descrito anteriormente por otros investigadores (Smit & Coenen, 2001), y que se manifestó claramente en nuestra investigación. No obstante, no basta con haber corroborado algún fenómeno determinado, sino que, lo importante es poder contribuir de alguna manera al conocimiento existente al respecto. En nuestro caso, podemos al menos plantear una conjetura interesante, que tiene relación con el rol que cumplen las redes semánticas en el proceso antes descrito. Al parecer, el fenómeno de Facilitación Retrógrada estaría siendo facilitado por la existencia de ciertas redes de categorías, que en cierta manera permitirían la ocurrencia de este fenómeno. Sin duda, este hecho abre un nuevo camino para futuras investigaciones.

Por otra parte, durante los ensayos clínicos pudimos observar que el fármaco Zolpidem, producía mayores efectos secundarios de lo que estipulan los mismos laboratorios que lo fabrican. Esto se pudo evidenciar, al hacer un seguimiento de la sintomatología presentada por los participantes de la investigación y nos encontramos con que este fármaco causaba mayor sintomatología no deseada en comparación con el fármaco Triazolam, que siendo una benzodiazepina tradicional se le conoce como un fármaco con efectos secundarios no deseables.

Esto mismo nos parece de gran relevancia para, tanto la comunidad médica y farmacéutica, como para los propios consumidores de Zolpidem, ya que estos efectos deberían ser considerados a la hora de su prescripción y uso.

También nos parece interesante mencionar, dentro del contexto psicológico propiamente tal, un fenómeno observado con relativa frecuencia dentro de nuestra investigación; esto es, la sintomatología manifestada por un número importante de sujetos a quienes se les suministró Placebo. Esto sin duda constituye un tema relevante a investigar a futuro, puesto que, queda de manifiesto el importante papel de juegan las expectativas de los sujetos en su comportamiento.

Ahora bien, en el ámbito personal, podemos destacar principalmente tres ideas:

La primera es que a través de este proceso de investigación pudimos familiarizarnos con procedimientos experimentales y metodológicos propios de la ciencia empírica, que si bien manejábamos a un nivel teórico, no habíamos llevado a cabo con anterioridad, y que sin duda, constituyó un aprendizaje significativo.

En segundo lugar, quisiéramos mencionar que al llevar a cabo esta investigación, se realizó un análisis crítico de la literatura especializada, lo que sin duda nos deja una modalidad de estudio diferente a las utilizadas a lo largo de la carrera.

En tercer lugar, también podemos decir que otro de los aportes que nos brindó este seminario y que tiene directa relación con lo anterior, fue potenciarnos en el ámbito del manejo de ideas, a través de las diferentes discusiones, tanto teóricas como aquellas relacionadas con aspectos prácticos de la investigación.

Como sugerencia, creemos que sería un aporte interesante para mejorar esta investigación, el contar con un equipo de trabajo interdisciplinario y así abordar de una manera más cabal el fenómeno de la memoria humana. Por ejemplo, contar con el apoyo de farmacólogos, bioquímicos, médicos, etc. que estén interesados en el tema. Además sería una gran contribución agregar una perspectiva

cualitativa, que incluya la entrevista a los participantes, con el fin de investigar sobre las estrategias cognitivas que utilizan los participantes al memorizar distintas tareas. También sería interesante realizar otros estudios en temas tales como, la memoria episódica, y la relación entre memoria y emoción, por citar algunos.

Finalmente, queremos aclarar que esta investigación no concluye acá, sino por el contrario, surgen a lo menos tres nuevas propuestas investigativas antes mencionadas que pueden ser llevadas a cabo en un futuro próximo.

## CAPITULO VII

### REFERENCIAS

Aguado-Aguilar, L. (2001): Aprendizaje y Memoria. *Revista de Neurología*, **4**: 373-381.

Álvarez, P., Squire, L. (1994): Memory Consolidation and the Medial Temporal Lobe: a simple network model. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**: 7041-7045.

Andarraga, P. (1991): Memoria Semántica. En Ruiz-Vargas, JM. (Editor, 1991). *Psicología de la Memoria*. Madrid. Alianza.

ANFA, (2002): [URL:http://www.areasalud.com/anuario\\_farmacológico\\_anfa/portal.asp](http://www.areasalud.com/anuario_farmacológico_anfa/portal.asp)

Baddeley, A. (1999): *Memoria Humana. Teoría y Práctica*. McGraw Hill. Madrid. 1ª Edición.

Brunner, D., Dijk, D., Munch, M. & Borbely A. (1991). *Psychopharmacology*. **104**. 1-5

Carretero, M. (1984): *Lecturas de psicología del pensamiento, razonamiento, solución de problemas y desarrollo cognitivo*. Alianza Psicología. Madrid.

Carson, N. (1993): *Fisiología de la Conducta*. Ariel. Barcelona.

Coenen, A. & Smit, A. (2001). Abstract: Effects of the Hypnotic Diazepam on Memory in the Visual and Auditory Modality. *Actas de Fisiología*, **7**: 122.

Declerck, A., Ruwe, F., O'Hanlon J., Vermeeren, A. & Wauquier, A.(1992). *Psychopharmacology*. (Berl) **106**: 497-501.

DSM-IV.(1995) *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Masson. Barcelona. 1ª Edición.

Estévez-González, A., Barraquer-Bordas, Ll. & García-Sánchez, C., (1997): La memoria y el aprendizaje: "Experiencia" y "Habilidad" en el Cerebro. *Revista de Neurología*, **148**:1976-1988.

Ferrater-Mora, J. (1999): *Diccionario de Filosofía*. Ariel. Barcelona.

Fraisse, P & Piaget, J. (1963): *Historia y método de la psicología experimental*. Paidós. Barcelona.

Freeman, H., Puech, A. J & Roth, T., (1996): Abstract: Reemplazo de las Benzodiazepinas hipnóticas por Zolpidem, en pacientes habituados a su uso prolongado.

URL:<http://www.gador.com.ar/iyd/grupos/zolfi4.hth>

Gennaro, A. (1998): *Remington Farmacia*. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 19ª Edición.

Hathaway, S. & McKinley, J. (1943): *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (Ed. Rev.) Minneapolis: University of Minnesota.

Hernández-Sampieri, R. (1998): *Metodología de la investigación*. Mc Graw-Hill. México. 2ª Edición.

Inoue, S., Honda, K. & Komoda, Y. (1995): Sleep as Neuronal Detoxification and Restitution. *Behav Brain Res.* **69**:1-2.

Kandel, E., Schwartz, J & Jessell, T. (1997). *Neurociencia y Conducta*. Prentice-Hall. Madrid.

Kelly, D (1991): Sleep and Dreaming. En Kandel, E., Schwartz, J & Jessell, T. (Editors, 1991): *Principles of Neural Science*. Elsevier Science Publishing Co., Inc. New York. Third Edition.

Kim, Y., Zhuang, H., Tsutsumi, M., Okade, A., Kurachi, M. & Kamikawa, Y. (1993) *Sleep.* **16**:655-661.

Kim, E. & Jeong, D., (1999): *Sleep.* **15**: 515-520.

Kovalzon, V. (1990): Las Funciones del Sueño. En Buéla-Casal, G., Navarro, J.F. (Editores, 1990). *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos*. Siglo XXI. Madrid. 1ª Edición.

Luria, A.R., (1984): *El Cerebro en Acción*

Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, Departamento programa de las Personas (2001): Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos.

Moizeszowicz, J.(1994): *Psicofarmacología Psicodinámica. Aspectos Neuroquímicos y Psicológicos*. Paidós. Buenos Aires. 4ª Edición.

Monti, J. (1997): Fármacos Hipnóticos. En Flores, J. (Editor, 1997): *Farmacología Humana* Masson. Madrid. 3ª Edición.

Mora, S. (1993): Fisiopatología del Aprendizaje y la Memoria. En Motles, E. & Gómez, A. (Editores, 1993): *Fisiología del Sistema Nervioso*. Mediterráneo. Santiago.

Nakajima, T., Sasaki, T., Nakagome, K., Takasawa, S., Ikebuchi, E., Ito, Y., Miyazaw, A., Tanala , M. & Kanno, O. (2000) *Life Sci* 26; 67:81-90.

Pinel, J. (2001): *Biopsicología*. Prentice-Hall. Madrid. 4ª Edición.

Plihal, W. & Born, J. (2001): Information processing, learning, and memory consolidation during nocturnal sleep. Medical University of Luebeck. University of Goettingen.URL: [www.psych.uni-goettingen.de/home/plihal/wp/wparea01.htm](http://www.psych.uni-goettingen.de/home/plihal/wp/wparea01.htm)

Rosenzweig, M & Leiman, A. (1993): *Psicología Fisiológica*. Mc Graw-Hill. Madrid. 2ª Edición.

Ruiz - Vargas, J. M. (1991): *Psicología de la Memoria*. Alianza. Madrid.

Saletu-Zyhlarz, G., Anderer, P., Brandstatter, N., Datendorfer, K., Gruber, G., Mandl, M., Ritter, K., Zoghiani, A. & Saletu, b.(2000); *Neuropsychobiology*, **41**: 139-148.

Santibáñez, I. (1993): Fisiopatología del Sueño. En Motles, E. & Gómez, A. (Editores, 1993): *Fisiología del Sistema Nervioso*. Mediterráneo. Santiago.

Schacter, D. (1999): *En busca de la Memoria. El cerebro, la mente y el pasado*. Sin-equanon. Barcelona. 1ª Edición.

Scharf, M., Roth, T., Vogel, G. & Walsh, J. (1994): *J.Clin.Psychiatry*, **55**: 92-199.

SPSS para Windows versión 11.0.1, *Copyright © SPSS Inc.*, 1989-2001.

Squire, L & Zola, S. (1996): Structure and Function of Declarative and Nondeclarative memory sistem. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**: 13515-13522.

Stickgold, R., Hobson, J.A., Fosse, R & Fosse, M. (2001): Sleep, learning and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, **294**:1052-1057.

Microcal Origin (TM) versión 6.0, *Copyright © 1991-1999 Microcal Software Inc.*

Valescia, M & Malgor, L. (1998): Farmacología de las Benzodiazepinas y de la transmisión Gabaérgica. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina. URL: [http://med.unne.edu.ar/farmacología/posgrado/temas\\_farma/volumen5/2benzodiaz.pdf](http://med.unne.edu.ar/farmacología/posgrado/temas_farma/volumen5/2benzodiaz.pdf)



## **CAPITULO VIII**

### **ANEXOS**

**ANEXO 1:**  
**Consentimiento Informado**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:** JAIME MELÉNDEZ VERGARA, Psicólogo clínico, Profesor de Neuropsicología y Psicometría en la Escuela de Psicología de la Universidad de Valparaíso.

**TÍTULO DEL PROTOCOLO:** Relación de la función cognitiva del sueño (consolidación de la memoria declarativa) con fármacos que alteran la estructura de éste.

**TÍTULO DEL ACTA DE CONSENTIMIENTO.**

Nombre participante:

\_\_\_\_\_ Rut: \_\_\_\_\_

Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que está estudiando los efectos sobre la memoria de fármacos inductores de sueño y anticolinérgicos. Al participar en este estudio, yo estoy de acuerdo en los siguientes procedimientos (los escribe el propio sujeto).....

.....

Yo entiendo que:

- a. Las posibles reacciones adversas al tratamiento (cansancio y somnolencia o sequedad de la boca, palpitaciones u otros efectos anticolinérgicos).
- b. No tendré beneficios en este estudio.
- c. Cualquier pregunta que yo quiera hacer con relación a mi participación en este estudio deberá ser contestada por los Profesores Ana María Cárdenas y Jaime Meléndez
- d. Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin ser obligado (a) a dar razones y sin que esto me perjudique en calidad de paciente o usuario (a),
- e. Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial.
- f. Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.
- g. En el caso que mi salud física o mental sea comprometida como resultado del estudio, la atención y el tratamiento correspondiente será proporcionado preferentemente por esta institución y bajo la responsabilidad del responsable de este estudio y que firma este consentimiento.

Firma del investigador responsable

Firma del voluntario

Fecha:

**ANEXO II:**

**Plantilla para Corrección Computacional del  
Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnesota, M.M.P.I.**

## RESPUESTAS

Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F	Nº	V	F			
1			46			91			136			181			226			271			316			361		
2			47			92			137			182			227			272			317			362		
3			48			93			138			183			228			273			318			363		
4			49			94			139			184			229			274			319			364		
5			50			95			140			185			230			275			320			365		
6			51			96			141			186			231			276			321			366		
7			52			97			142			187			232			277			322			367		
8			53			98			143			188			233			278			323			368		
9			54			99			144			189			234			279			324			369		
10			55			100			145			190			235			280			325			370		
11			56			101			146			191			236			281			326			371		
12			57			102			147			192			237			282			327			372		
13			58			103			148			193			238			283			328			373		
14			59			104			149			194			239			284			329			374		
15			60			105			150			195			240			285			330			375		
16			61			106			151			196			241			286			331			376		
17			62			107			152			197			242			287			332			377		
18			63			108			153			198			243			288			333			378		
19			64			109			154			199			244			289			334			379		
20			65			110			155			200			245			290			335			380		
21			66			111			156			201			246			291			336			381		
22			67			112			157			202			247			292			337			382		
23			68			113			158			203			248			293			338			383		
24			69			114			159			204			249			294			339			384		
25			70			115			160			205			250			295			340			385		
26			71			116			161			206			251			296			341			386		
27			72			117			162			207			252			297			342			387		
28			73			118			163			208			253			298			343			388		
29			74			119			164			209			254			299			344			389		
30			75			120			165			210			255			300			345			390		
31			76			121			166			211			256			301			346			391		
32			77			122			167			212			257			302			347			392		
33			78			123			168			213			258			303			348			393		
34			79			124			169			214			259			304			349			394		
35			80			125			170			215			260			305			350			395		
36			81			126			171			216			261			306			351			396		
37			82			127			172			217			262			307			352			397		
38			83			128			173			218			263			308			353			398		
39			84			129			174			219			264			309			354			399		
40			85			130			175			220			265			310			355			400		
41			86			131			176			221			266			311			356			401		
42			87			132			177			222			267			312			357			402		
43			88			133			178			223			268			313			358			403		
44			89			134			179			224			269			314			359			404		
45			90			135			180			225			270			315			360			405		

**ANEXO III:**  
**Cuestionario de Salud y Hábitos**

## CUESTIONARIO DE SALUD Y HABITOS

\*Nombre \_\_\_\_\_

\*Edad: \_\_\_\_\_ \*Sexo: \_\_\_\_\_

\*Embarazo si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

\*Lactancia si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

\*\*Hábitos:

\*Tabaco si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ ¿Cuanto fuma? \_\_\_\_\_

¿Desde cuando? \_\_\_\_\_

\*Alcohol si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ ¿Cuanto bebe? \_\_\_\_\_

¿Desde cuando? \_\_\_\_\_

\*Drogas si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ ¿Que tipo?

Marihuana \_\_\_\_\_

Cocaína \_\_\_\_\_

Pasta

base \_\_\_\_\_ Otra \_\_\_\_\_

¿Cuanto? \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

Frecuencia \_\_\_\_\_ ¿Desde cuándo?-

\_\_\_\_\_

\*Café si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ ¿cuanto? \_\_\_\_\_

\* ¿Sufres alguna enfermedad? \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

\* ¿Tienes antecedentes familiares de alguna enfermedad neurológica, psiquiátrica o cardio-

vasculares? Si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

\* Tomas algún medicamento? (psicotrópicos, analgésicos, anticonceptivos, vitaminas,

antibióticos, etc)

¿Cual? \_\_\_\_\_

¿Desde cuando? \_\_\_\_\_

¿Con que frecuencia? \_\_\_\_\_

\* ¿Eres alérgico(a)? si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_ -¿A qué? \_\_\_\_\_

\* ¿Tienes frecuentemente alteraciones del sueño? Si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

-Insomnio

-Sueño interrumpido

-Somnolencia

-Otras \_\_\_\_\_

¿Desde cuando? \_\_\_\_\_

\* ¿Duermes siesta? si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

\* ¿Has participado antes en una experiencia como ésta?

Si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

**ANEXO IV:**  
**Cuestionario de Examen Médico**



**ANEXO V:**  
**Instrumentos**

## PALABRAS CONCEPTUALES FASE 1

SEMINARIO TITULO – 2002.

A1

TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01 Tambor								
02 Cortina								
03 Cintura								
04 Café								
05 Escuela								
06 Pariente								
07 Sol								
08 Jardín								
09 Gorra								
10 Campesino								

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

## PALABRAS CONCEPTUALES FASE 2

SEMINARIO TITULO – 2002.

A2

TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01	Juguete							
02	Árbol							
03	Caja							
04	Historia							
05	Zapato							
06	Pizarra							
07	Luna							
08	Puente							
09	Sombrero							
10	Campana							

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

**PALABRAS CONCEPTUALES FASE 3**

SEMINARIO TITULO – 2002.

A3

TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01	Títire							
02	Panqueque							
03	Batería							
04	Biología							
05	Tacón							
06	Escritorio							
07	Cielo							
08	Alfombra							
09	Pantalones							
10	Arbusto							

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

## PALABRAS NO CONCEPTUALES FASE 1

SEMINARIO TITULO – 2002.  
TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

B1

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01	Nomino							
02	Deste							
03	Alledo							
04	Rechido							
05	Laqueta							
06	Sagueso							
07	Ifjuti							

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

**PALABRAS NO CONCEPTUALES FASE 2**

SEMINARIO TITULO – 2002.  
TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

B2

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01	Voyate							
02	Dubopi							
03	Sautepo							
04	Talopa							
05	Renajto							
06	Tricato							
07	Ipisto							

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

**PALABRAS NO CONCEPTUALES FASE 3**

SEMINARIO TITULO – 2002.

B3

TEST MEMORIZACIÓN DE PALABRAS.

CLAVE SUJETO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ FÁRMACO: \_\_\_\_\_

ITEMS	I1	I2	I3	I4	I5	I6	I7	I8
01 Chumaca								
02 Danipi								
03 Birirmi								
04 Remulte								
05 Pirraya								
06 Torimo								
07 Zuparta								

Nº aciertos

Tiempo

OBS.:

EXAMINADOR Y FECHA:

**ANEXO VI:**  
**Cuestionario de Seguimiento**

## CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO

Nombre:

Fecha:

Grupo:

N° de Ensayo:

¿Siguió el tratamiento? Sí.....No.....¿por qué?

¿Ingerió alcohol durante los días previos?

¿Cuántas horas durmió?

¿Cómo durmió?

¿Sintió alguno de estos síntomas? Indique cuales sintió antes de dormirse, cuales al despertar y cuales en este momento:

	<b>Anoche</b>	<b>Al despertar</b>	<b>Ahora</b>
Mareos	.....	.....	.....
Palpitaciones	.....	.....	.....
Sequedad bucal	.....	.....	.....
Cefalea,	.....	.....	.....
Bochornos,	.....	.....	.....
Fatiga y/o somnolencia.	.....	.....	.....
Otros síntomas	.....	.....	.....
	.....	.....	.....

Tiene alguna experiencia que contar (sueño, pesadilla, etc.):

---



---



---



---



---



---



---

Medición presión arterial y pulso.

Responsable:

Lugar y Fecha:

**ANEXO VII:**  
**Régimen Liviano**

## REGIMEN LIVIANO

Esta dieta la componen alimentos y preparaciones de fácil digestibilidad. Se restringen las grasas, se eliminan todos los alimentos y preparaciones que produzcan distensión abdominal o irritación de la mucosa digestiva, esto es: Frituras, frutas crudas, verduras crudas, meteorizantes, condimentos, etc.

### ALIMENTOS PERMITIDOS

Carnes: Desgrasada de vacuno, aves sin cuero (pavo o pollo), pescado (ver excepciones en alimentos prohibidos). Se debe cocer en agua, al vapor o al horno, y a la plancha - nunca frito.

Leches: Descremada o semidescremada (0 % a 18% grasa)

Quesillo y quesos frescos: A voluntad.

Huevos: Solo la clara, en sopas, guisos y postres.

Leguminosas: Porotos, lentejas, garbanzos pasados por cedazo, en forma de puré o sopa.

Pan: Marraqueta (pan francés), pan de molde.

Galletas: Agua, Soda, chuño, vino, limón, maría.

Té: Simple.

Jalea: A voluntad.

Bebidas: Agua mineral, jugo de frutas.

Mermelada: Durazno, damasco.

Farináceos: Maicena, sémola, fideos, arroz, nestum, chuño.

Condimentos: Sal, azúcar, limón en forma moderada, laurel, orégano.

Grasas: Aceite crudo que se agrega a las preparaciones al momento de servir las.

Cecinas: Jamón desgrasado, jamón de pavo.

Verduras: Cocidas = Apio, acelgas, betarragas, zanahorias, espinacas, alcachofas, tomate, espárragos, porotos verdes, papas, zapallo, zapallo italiano, habas sin hollejo.

Frutas: Cocidas = Duraznos, damascos, cerezas, manzanas, membrillos, ciruelas (naturales o secas). En conservas según tolerancia.

### ALIMENTOS PROHIBIDOS

Carnes: Cerdo, cordero, pato, ganso, guatitas(callos), riñones, sesos, corazón.

Mariscos: Todos en general.

Cecinas: Mortadela, jamonada, arrollado, longanizas, paté, vienezas, chorizo.

Leche: Leche entera, crema de leche, leche condensada, mantequilla, manjar, quesos maduros.

Verduras: Repollo, coliflor, pepinos, rábanos, choclos, nabos, pimientos, ají, ajos, arvejas, cebollines, cebolla, brócoli.

Frutas: Melones, sandías, aceitunas, paltas, nísperos, nueces, almendras, uvas, pepinos, plátanos, avellanas.

Pan: Pan amasado, hallulla, pan especial.

Galletas: Con crema, café, chocolate (cacao).

Condimentos: Comino, pimienta, ají.

Bebidas: Alcohólicas, café, Milo, gaseosas.

Grasas: Cerdo, grasa empella, chicharrones, margarina.

Pescado: Sierra (albacora), sardina, jurel, salmón y cualquier conserva en aceite.

### **Ejemplo de menú de régimen liviano:**

Desayuno: Té con leche descremada - Pan con quesillo

Almuerzo: Sopa - Ave con arroz - Compota de frutas

Once: Té simple - Pan con mermelada

Comida: Sopa - Guiso de verduras con clara de huevo - Jalea con merengue.

**ANEXO VIII:**  
**Datos Estadísticos**

## RESUMEN ESTADÍSTICO

### Prueba T

#### Notas

<b>Resultados creados</b>	13-SEP-2002 13:16:10
<b>Segmentar archivo</b>	Fármaco
T-TEST GROUPS Palabras Conceptuales / No conceptuales /MISSING=ANALYSIS /VARIABLE = Ciclo Diurno /CRITERIA=CIN(.95) .	

#### Ciclo = Diurno

#### Estadísticos de grupo(a)

	Palabras	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Triazolam	Conceptuales	21	6.857		
	No Conceptuales	21	1.961		

Ciclo = Diurno

#### Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior Superior		
Palabras Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	2.339	.134	1.646	40	.108	1.24	.752	-.282	2.758
	No se han asumido varianzas iguales			1.646	36.601	.108	1.24	.752	-.286	2.762

a Ciclo = Diurno

Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras Conceptuales	Triazolam	22	6.64	2.279	.486
	Placebo	22	6.59	2.153	.459

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
Palabras Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.076	.785	.068	42	.946	.05	.668	-1.303	1.394	
	No se han asumido varianzas iguales			.068	41.864	.946	.05	.668	-1.304	1.394	

a Ciclo = Nocturno

## Prueba T

## Notas

Resultados creados	13-SEP-2002 13:18:14
Segmentar archivo	Ciclo
T-TEST GROUPS=farmaco(1 3) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=semreco /CRITERIA=CIN(.95) .	

Ciclo = Diurno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras Conceptuales	Triazolam	21	6.86	2.032	.443
	Zolpidem	21	7.57	1.989	.434

a Ciclo = Diurno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia			
								Inferior		Superior		
Palabras Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.008	.929	1.151	40	.257	-.71	.621	-1.968		.540	
	No se han asumido varianzas iguales			1.151	39.982	.257	-.71	.621	-1.968		.540	

a Ciclo = Diurno

Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras Conceptuales	Triazolam	22	6.64	2.279	.486
	Zolpidem	22	6.64	2.172	.463

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
Palabras Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.052	.821	.000	42	1.000	.00	.671	-1.355	1.355	
	No se han asumido varianzas iguales			.000	41.903	1.000	.00	.671	-1.355	1.355	

a Ciclo = Nocturno

**T**  
**Notas**

<b>Resultados creados</b>	13-SEP-2002 13:19:20
<b>Segmentar archivo</b>	Ciclo
T-TEST GROUPS=farmaco(2 3) /MISSING=ANALYSIS . /VARIABLES=semreco /CRITERIA=CIN(.95) .	

**Ciclo = Diurno**

**Estadísticos de grupo(a)**

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
<b>Palabras Conceptuales</b>	<b>Placebo</b>	21	5.62	2.783	.607
	<b>Zolpidem</b>	21	7.57	1.989	.434

a Ciclo = Diurno

**Prueba de muestras independientes(a)**

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
<b>Palabras Conceptuales</b>	<b>Se han asumido varianzas iguales</b>	2.325	.135	2.615	40	.013	-1.95	.747	-3.461	-444	
	<b>No se han asumido varianzas iguales</b>			2.615	36.203	.013	-1.95	.747	-3.466	-439	

a Ciclo = Diurno

## Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras Conceptuales	Placebo	22	6.59	2.153	.459
	Zolpidem	22	6.64	2.172	.463

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Palabras Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.002	.962	-.070	42	.945	-.05	.652	-1.361	1.270
	No se han asumido varianzas iguales			-.070	41.997	.945	-.05	.652	-1.361	1.270

a Ciclo = Nocturno

### Prueba T

Notas	
Resultados creados	13-SEP-2002 13:20:39
Segmentar archivo	Ciclo
T-TEST GROUPS=farmaco(1 2) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=nsemrec /CRITERIA=CIN(.95) .	

Ciclo = Diurno

#### Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Triazolam	21	2.48	1.401	.306
	Placebo	21	2.00	1.817	.396

a Ciclo = Diurno

#### Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.134	.716	.951	40	.347	.48	.501	-.535	1.488
	No se han asumido varianzas iguales			.951	37.570	.348	.48	.501	-.538	1.490

a Ciclo = Diurno

## Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Triazolam	22	3.27	1.804	.385
	Placebo	22	3.23	1.541	.329

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.592	.446	.090	42	.929	.05	.506	-.975	1.066	
	No se han asumido varianzas iguales			.090	40.996	.929	.05	.506	-.976	1.067	

a Ciclo = Nocturno

## Prueba T

## Notas

Resultados creados	13-SEP-2002 13:21:50
Segmentar archivo	Ciclo
T-TEST GROUPS=farmaco(1 3) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=nsemrec /CRITERIA=CIN(.95) .	

Ciclo = Diurno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Triazolam	21	2.48	1.401	.306
	Zolpidem	21	2.38	1.532	.334

a Ciclo = Diurno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior		Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.526	.472	.210	40	.835	.10	.453	-.820	1.011
	No se han asumido varianzas iguales			.210	39.682	.835	.10	.453	-.821	1.011

a Ciclo = Diurno

## Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Triazolam	22	3.27	1.804	.385
	Zolpidem	22	3.59	1.501	.320

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior		Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.409	.526	-.636	42	.528	-.32	.500	-1.328	.692
	No se han asumido varianzas iguales			-.636	40.654	.528	-.32	.500	-1.329	.693

a Ciclo = Nocturno

## Prueba T

## Notas

Resultados creados	13-SEP-2002 13:22:59
Segmentar archivo	Ciclo
T-TEST GROUPS=farmaco(2 3) /MISSING=ANALYSIS /VARIABLES=nsemrec /CRITERIA=CIN(.95) .	

Ciclo = Diurno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Placebo	21	2.00	1.817	.396
	Zolpidem	21	2.38	1.532	.334

a Ciclo = Diurno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.027	.870	-.735	40	.467	-.38	.519	-1.429	.667	
	No se han asumido varianzas iguales			-.735	38.894	.467	-.38	.519	-1.430	.668	

a Ciclo = Diurno

Ciclo = Nocturno

## Estadísticos de grupo(a)

	Fármaco	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras No Conceptuales	Placebo	22	3.23	1.541	.329
	Zolpidem	22	3.59	1.501	.320

a Ciclo = Nocturno

## Prueba de muestras independientes(a)

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Palabras No Conceptuales	Se han asumido varianzas iguales	.048	.827	.793	42	.432	-.36	.459	-1.289	.562
	No se han asumido varianzas iguales			.793	41.971	.432	-.36	.459	-1.289	.562

a Ciclo = Nocturno

## Prueba T: Comparación por Ciclo entre las diferentes Sustancias

### Estadísticos de grupo

Fármacos	Ciclo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
Triazolam	Palabras Conceptuales	Diurno	21	6.86	2.032	.443
		Nocturno	22	6.64	2.279	.486
	Palabras No Conceptuales	Diurno	21	2.48	1.401	.306
		Nocturno	22	3.27	1.804	.385
Placebo	Palabras Conceptuales	Diurno	21	5.62	2.783	.607
		Nocturno	22	6.59	2.153	.459
	Palabras No Conceptuales	Diurno	21	2.00	1.817	.396
		Nocturno	22	3.23	1.541	.329
Zolpidem	Palabras Conceptuales	Diurno	21	7.57	1.989	.434
		Nocturno	22	6.64	2.172	.463
	Palabras No Conceptuales	Diurno	21	2.38	1.532	.334
		Nocturno	22	3.59	1.501	.320

### Prueba de muestras independientes

Fármacos		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
									Inferior	Superior	
Triazolam	Palabras Conceptuales	.000	.996	Se han asumido varianzas iguales	.335	41	.740	.22	.660	-1.111	1.553
				No se han asumido varianzas iguales	.336	40.817	.739	.22	.658	-1.108	1.549
	Palabras No Conceptuales	1.749	.193	Se han asumido varianzas iguales	-1.612	41	.115	-.80	.494	-1.795	.202
				No se han asumido varianzas iguales	-1.621	39.398	.113	-.80	.491	-1.790	.197
Placebo	Palabras Conceptuales	1.563	.218	Se han asumido varianzas iguales	-1.284	41	.206	-.97	.757	-2.500	.556
				No se han asumido varianzas iguales	-1.277	37.664	.210	-.97	.761	-2.513	.570
	Palabras No Conceptuales	.008	.927	Se han asumido varianzas iguales	-2.393	41	.021	-1.23	.513	-2.263	-.192
				No se han asumido varianzas iguales	-2.384	39.267	.022	-1.23	.515	-2.268	-.186
Zolpidem	Palabras Conceptuales	.042	.838	Se han asumido varianzas iguales	1.470	41	.149	.94	.636	-.350	2.220
				No se han asumido varianzas iguales	1.473	40.934	.148	.94	.635	-.347	2.217
	Palabras No Conceptuales	.014	.907	Se han asumido varianzas iguales	-2.616	41	.012	-1.21	.463	-2.144	-.276
				No se han asumido varianzas iguales	-2.614	40.810	.012	-1.21	.463	-2.145	-.275

**COMPARACIONES ENTRE MEMORIA DECLARATIVA SEMÁNTICA  
CONCEPTUAL Y NO-CONCEPTUAL**

[19/12/02 17:03 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):

TRIAZOLAM DIURNO

Data	Mean	Variance	N
A	6.85714	4.12857	21
B	2.47619	1.96192	21

t = -8.13491

p = 5.19306E-10

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

[19/12/02 17:04 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):

PLACEBO DIURNO

Data	Mean	Variance	N
A	5.61905	7.74762	21
B	2	3.3	21

t = -4.98964

p = 1.22373E-5

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

[19/12/02 17:04 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):

ZOLPIDEM DIURNO

Data	Mean	Variance	N
A	7.57143	3.95714	21
B	2.38095	2.34762	21

t = -9.47289

p = 8.98996E-12

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

[19/12/02 17:05 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):  
TRIAZOLAM NOCTURNO

Data	Mean	Variance	N
A	6.63636	5.19481	22
B	3.27273	3.25541	22

t = -5.42733

p = 2.63311E-6

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

[19/12/02 17:05 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):  
PLACEBO NOCTURNO

Data	Mean	Variance	N
A	6.59091	4.6342	22
B	3.22727	2.37446	22

t = -5.95941

p = 4.54364E-7

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

[19/12/02 17:05 "/Data1" (2452627)]

Independent t-Test on Data1 col(MDSC) and col(MDSN-C):  
ZOLPIDEM NOCTURNO

Data	Mean	Variance	N
A	6.63636	4.71861	22
B	3.59091	2.25325	22

t = -5.4099

p = 2.78843E-6

At the 0.05 level,  
the two means are significantly different.

**ANEXO IX:**  
**Tabla de Frecuencia de Síntomas**

TABLA DE FRECUENCIA DE SÍNTOMAS

SÍNTOMAS	FÁRMACOS					
	DIURNOS		A		B	
FISIOLÓGICOS	H	M	H	M	H	M
Arousal bajo		1				
Cansancio /fatiga		1				
Somnolencia	3	2	3		2	2
Trast. psicomotor	1				1	1
Vértigo /mareos / equilibrio	2	3			3	4
Nauseas / vómito						1
Cefaleas			1	1		
Taquicardia				1		
Gastralgia						
Hipo						1
Problemas perceptivos		1	1			1
Diplopía					2	5
<b>PSICOLÓGICOS</b>						
Problemas conductuales /confusión						
Problemas concentración	3	7	1	3	1	2
Bradipsiquia		1				1
Problemas MCP		1		1		
Amnesia	2	2			1	4
Anomia	1			1		
Disartria	1				1	
Ánimo bajo						1
Tranquilidad	1	1				2
Irritabilidad	1	1	1			
Pygmalion		1		1		
Sensación paranoide			1			

SÍNTOMAS	FÁRMACOS					
	A	A	B	B	C	C
NOCTURNOS	H	M	H	M	H	M
Arousal bajo						
Cansancio /fatiga	1			1		
Somnolencia	2	4	2	1	3	1
Trast. psicomotor	1	1	1			1
Vértigo /mareos / equilibrio				1	2	3
Nauseas / vómito				1	1	
Cefaleas	1					
Taquicardia				1		1
Gastralgia			1		1	1
Insomnio / despertar nocturno	2	2	1		4	2
Pesadillas		1				
Sed		1				
Hipo						
Problemas perceptivos			1	1	1	
Diplopia					1	1
<b>PSICOLÓGICOS</b>						
Problemas conductuales/confusión	1					2
Problemas concentración		3	3	2	1	1
Bradipsiquia				2		1
Problemas MCP			1			
Amnesia	3				5	3
Anomia						
Disartria						
Ánimo bajo						
Tranquilidad	1					
Irritabilidad						
Pygmalion						
Sensación paranoide						