

Efectos de una dosis aguda de diazepam sobre la expectación en sujetos voluntarios: diferencias de género

Juan Carlos Sierra y Gualberto Buela-Casal
Universidad de Granada

El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos residuales a las 11 horas de la ingesta nocturna de 10 miligramos de diazepam sobre la expectación. Una muestra de 42 sujetos jóvenes sanos (21 hombres y 21 mujeres) pasó de forma contrabalanceada por tres condiciones experimentales (control, placebo y diazepam), registrando en cada una de ellas el tiempo de reacción a estímulos inesperados por el sujeto (nivel de expectación). Los resultados muestran que la expectación es inferior bajo los efectos del diazepam únicamente en la muestra de mujeres, lo cual pone de manifiesto la necesidad de adaptar las dosis de benzodiazepinas en función del género a la hora de prescribir estos psicofármacos. Se plantean posibles explicaciones de estas diferencias a partir de la relación entre hormonas sexuales y benzodiazepinas.

Effects of a single dose of diazepam on expectancy in voluntary subjects: Gender-differences. This experiment's goal was to evaluate sequelae of a nocturnal ingestion of a single 10 mg. dose of diazepam on expectancy 11 hours after intake of the medication. A sample of 42 young, healthy subjects (21 females and 21 males) moved through three experimental conditions (control, placebo and diazepam) following a counterbalanced plan. Reaction time (RT) to unexpected stimuli was quantified. It was found that diazepam decreased expectancy; this deterioration was greater in the female sample than in the males, which demonstrates the need to adapt the doses of benzodiazepines depending on the gender at the moment of prescribing these psychoactive drugs. There appear possible explanations of these differences from the relation between sexual hormones and benzodiazepines.

El tiempo de reacción visomotor es una medida frecuentemente utilizada en la evaluación del nivel de vigilancia, considerándose una variable sensible para detectar los efectos residuales de las benzodiazepinas (Blin *et al.*, 2001; Kelly, Walsh, Norman y Cunningham, 1999; Koelega, 1989; Mintzer y Griffiths, 1999; Wittemborn, 1979). Los estímulos utilizados en este tipo de pruebas psicomotoras pueden ser presentados a intervalos regulares (estimulación isócrona) o al azar (estimulación estocástica). En estudios previos (Sierra y Buela-Casal, 1993a, 1993b; Sierra, Luna-Villegas, Buela-Casal y Fernández-Guardiola, 1997a; Sierra, Luna-Villegas, Fernández-Guardiola y Buela-Casal, 1993) se ha descrito una prueba que incluye un primer período de estimulación luminosa ajustada a intervalos fijos de diez segundos (estimulación isócrona) y un segundo período –para estudiar el desarrollo de la expectación– en el que se incluyen estímulos al azar no esperados por el sujeto en alguno de los nueve segundos intraintervalo hasta completar el intervalo de 10 segundos –estímulos a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 segundos del anterior– (estimulación estocástica); tomando los tiempos de reacción a estos estímulos estocásticos se reconstruye

segundo a segundo el intervalo de diez segundos. Los valores del tiempo de reacción muestran una relación inversa respecto al intervalo interestímulo, es decir, el tiempo de reacción al estímulo presentado a un segundo del anterior es mucho mayor que el tiempo de reacción presentado a nueve segundos del anterior, dando lugar a una curva de expectación. En definitiva, un sujeto responde más rápidamente a un estímulo que espera, y del que tiene información previa, pues ha aprendido a recibir la estimulación a intervalos regulares, que ante uno inesperado (Kingstone y Klein, 1991; Lansman, Farr y Hunt, 1984). Múltiples estudios han evaluado los efectos residuales de las benzodiazepinas sobre el tiempo de reacción (véase Sierra *et al.*, 1993), pero ninguno se ha centrado en determinar qué efectos pueden tener estos psicofármacos sobre la curva de expectación atencional. Por otro lado, el estudio de las diferencias de género no siempre está presente en los estudios de psicofarmacología, dado que los efectos residuales de las benzodiazepinas sobre algunas funciones psicomotoras pueden ser diferentes según el sexo, en la revisión de Kleinknecht y Donaldson (1975) se recomienda analizar las diferencias por sexo en el caso de incluir hombres y mujeres en la muestra.

Por ello, este estudio pretende evaluar los efectos residuales de una dosis de 10 miligramos de diazepam ingerida antes de acostarse en el nivel de expectación de sujetos sanos, evaluando el rendimiento diurno 11 horas después de la ingesta del psicofármaco; además, tratamos de establecer posibles diferencias entre hombres y mujeres en los efectos residuales.

Método

Muestra

La muestra está formada por 42 sujetos (21 hombres y 21 mujeres) voluntarios, sanos, diestros y con edades comprendidas entre los 18 y 35 años (media de 23,00 y desviación típica de 4,60). Después de haber sido aprobada la investigación por el Comité Ético del Instituto Mexicano de Psiquiatría, en donde se llevó a cabo el experimento, cada uno de los participantes fue informado acerca del procedimiento experimental y aceptó por escrito participar en la investigación después de ser evaluados a través de una historia clínica en la que se comprueba su estado de salud y se le pregunta sobre variables como uso de fármacos, tabaco, cafeína, ciclos de sueño, ciclo menstrual en el caso de las mujeres y peso corporal; todas estas variables fueron controladas. Con el objetivo de controlar el efecto del ciclo menstrual sobre la variable dependiente, a las mujeres se las citaba una semana no coincidente con el período premenstrual, menstrual o de ovulación, es decir, una semana entre el último día de la menstruación y los siete o diez días siguientes (fase preovulatoria).

Diseño

En este estudio experimental se utilizó un diseño intragrupo simple ciego (Montero y León, 2002), en el que los 42 sujetos pasaban por tres condiciones experimentales (control, placebo y diacepam). Con el objetivo de controlar los efectos del orden de los tratamientos, los tres niveles fueron contrabalanceados. Para evitar los efectos acumulativos del psicofármaco se dejó un intervalo de 48 horas entre cada condición experimental, aun teniendo en cuenta que algunos metabolitos activos del diacepam pueden mantener su actividad biológica más allá de dos días; no obstante, esto se controla con el contrabalanceo de los tratamientos.

Instrumentos

Para la administración de los estímulos luminosos se utilizó un ordenador IBM 25XT con un programa informático Turbo Pascal y un fotoestimulador Grass PS22 que proporcionaba flashes de 10 microsegundos de duración y una intensidad de 0,0015 lm/sg/cm² que podían ser percibidos con los ojos cerrados. La respuesta a los estímulos se realizaba sobre una palanca de telegrafista y los tiempos de reacción eran cuantificados mediante un contador Hewlett Packard 5326B.

Procedimiento

Los sujetos llegaban al laboratorio a las 8,30 horas de la mañana en días alternos. En las condiciones placebo y diacepam ingerían la noche de antes, justo antes de acostarse (11 horas antes de la tarea de tiempo de reacción), una cápsula que contenía 10 miligramos de diacepam (Valium) o 10 miligramos de glucosa (ambas cápsulas eran exactamente iguales y el sujeto no sabía en ningún caso lo que estaba ingiriendo). En el laboratorio los sujetos se colocaban en posición supina sobre una cama y, con los ojos cerrados, recibían justo enfrente de su cara los estímulos luminosos, a los cuales debían responder lo más rápido posible pulsando la palanca de telegrafista situada a su derecha al borde de la cama. La prueba de tiempo de reacción tenía una duración de 34 minutos distribuidos de la

siguiente forma: período de estímulos presentados a intervalos regulares de 10 segundos o estimulación isócrona (9 minutos) y período de estímulos al azar no esperados por el sujeto combinados con los que aparecen cada 10 segundos, con incrementos de 500 milisegundos a partir del primer segundo posterior al estímulo que cumple con el intervalo de 10 segundos (estimulación estocástica) (25 minutos). El tiempo de reacción a estos estímulos estocásticos permite evaluar la expectación una vez reconstruido el intervalo desde 1 a 9,5 segundos, dando lugar a una curva de expectación.

Resultados

La Tabla 1 muestra las puntuaciones medias y desviaciones típicas de las mujeres y varones en las tres condiciones experimentales. Los valores hacen referencia a los tiempos de reacción promedio ante los estímulos estocásticos o estímulos inesperados por el sujeto. Las Figuras 1 y 2 muestran los tiempos de reacción a cada uno de los estímulos dentro del intervalo de 10 segundos en la muestra de mujeres y en la de varones respectivamente; es decir, el tiempo de reacción promedio del grupo al estímulo presentado a 1 segundo del anterior, a 1,5 segundos, a 2 segundos, y así sucesivamente hasta 9,5 segundos del anterior estímulo.

Condición experimental	Mujeres	Varones	p
	Media (DT)	Media (DT)	
Control	318,05 (5,56)	339,24 (5,55)	0,01
Placebo	315,97 (5,19)	348,24 (6,90)	0,01
Diacepam	365,78 (5,65)	362,34 (7,41)	NS

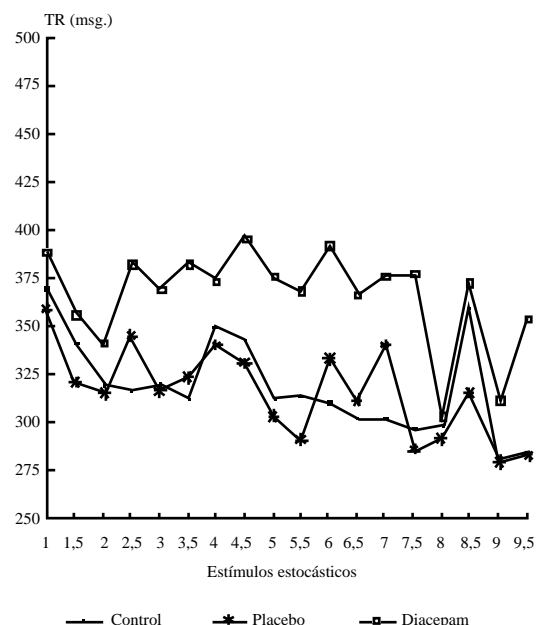


Figura 1. Curva de expectación mostrando los tiempos de reacción a cada uno de los estímulos dentro del intervalo de 10 segundos en las condiciones control, placebo y diacepam en la muestra de mujeres

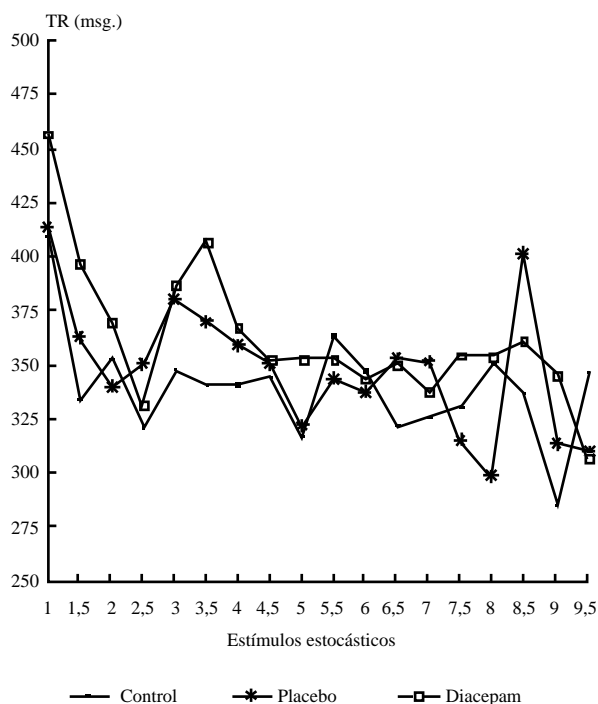


Figura 2. Curva de expectación mostrando los tiempos de reacción a cada uno de los estímulos dentro del intervalo de 10 segundos en las condiciones control, placebo y diacepam en la muestra de varones

El análisis de varianza de medidas repetidas y la prueba de Tukey indican que las mujeres tienen un mayor nivel de expectación, es decir, menor tiempo de reacción ante estímulos inesperados que los hombres en las condiciones control y placebo. Así, en la situación control las mujeres presentan un tiempo de reacción de 318,05 milisegundos frente a 339,24 de los hombres ($p < 0,01$); bajo los efectos del placebo, las mujeres muestran un tiempo de reacción de 315,97 y los hombres 348,24, encontrándose diferencias significativas ($p < 0,01$); por último, en la condición diacepam las mujeres presentan un tiempo de reacción de 365,78 frente a 362,34 de los hombres, no encontrándose diferencias significativas.

En cuanto al efecto del tratamiento, vemos que el nivel de expectación solamente se deteriora en la muestra de mujeres bajo los efectos del diacepam, dado que en los varones no se producen cambios significativos bajo los efectos del psicofármaco, lo que indica que la toma del diacepam sólo afecta a las mujeres en esta variable ($F(2,80) = 9,96, p = 0,001$).

Discusión

Las benzodiazepinas constituyen una familia de psicofármacos que se utilizan con fines relajantes, sedativos-hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos o antidepressivos, entre otros (Ananth, 1987). Sin embargo, a pesar del amplio espectro de usos clínicos no se han conseguido eliminar sus efectos residuales indeseables manifestados principalmente por su capacidad para provocar evidentes déficit en la vigilancia. Así, múltiples estudios muestran cómo la memoria, la vigilancia o la activación se encuentran deterioradas bajo los efectos de estas sustancias (Holbrook, Crowther, Lotter, Cheng y King, 2000; Roth, Hajak y Hustun, 2001; Thierer, 2001); en el caso concreto del diazepam son diversos los estudios

que han demostrado estos efectos (por ejemplo, Boucart, De Visme y Wagemans, 2000; Vanakoski, Mattila y Seppala, 2000). En nuestro caso, los resultados encontrados muestran cómo los efectos residuales de una dosis de diacepam están presentes a la mañana siguiente de su toma (11 horas después) tal como se había demostrado en un estudio similar previo en el que se registraba el tiempo de reacción y el número de falta de respuestas ante los estímulos (Sierra, Luna-Villegas, Buéla-Casal y Fernández-Guardiola, 1997b). Aun sabiendo que el uso clínico habitual de estos fármacos es crónico –lo que hace que los cambios provocados puedan ser menores por el efecto de la tolerancia–, en este estudio se planteó estudiar una única dosis de 10 mg de diacepam para ver los efectos que un uso aislado y esporádico de esta benzodiazepina puede provocar en sujetos normales; se ha utilizado una dosis de 10 mg porque en estudios previos con esta dosis (por ejemplo, Linnoila, Erwin, Brendle y Simpson, 1983) se han encontrado efectos residuales sobre funciones psicomotoras.

En el presente trabajo el nivel de expectación o capacidad de responder de forma rápida ante estímulos inesperados se ve afectado solamente en la muestra de mujeres, lo que pone de manifiesto, tal como señaló Palva (1985), que las mujeres son más sensibles que los hombres a los efectos de las benzodiazepinas; asimismo, Yonkers, Kando, Cole y Blumenthal (1992), después de una revisión de múltiples trabajos publicados sobre el tema, concluyen que las mujeres jóvenes responden mejor y por tanto requieren menor dosis de benzodiazepinas que los hombres. En nuestro caso, se evidencia que la mayor potencia de estos psicofármacos en las mujeres hace que sus efectos residuales sean más intensos que en los hombres. Resultados similares, utilizando la misma metodología, fueron encontrados por Vera, Navarro, Blanca, Luna y Fernández-Guardiola (2001), quienes demuestran que 10 miligramos de diacepam no provocan un deterioro del tiempo de reacción a las 9 horas de su ingesta en una muestra de diez varones voluntarios sanos. Investigaciones recientes han relacionado las hormonas sexuales con los efectos de las benzodiazepinas al modificar el complejo GABA-benzodiazepínico (Díaz-Veliz, Butrón, Benavides, Dussaubat y Mora, 2000); así, se considera que el estradiol está asociado a un efecto excitatorio neuronal y la progesterona a una inhibición (González Vidal *et al.*, 1998; Smith, Adams, Schmidt, Rubinow y Wassermann, 2002; Smith *et al.*, 1999), por lo que esta última hormona podría potenciar los efectos de las benzodiazepinas, lo que haría que las mujeres fuesen más sensibles a los efectos de estos psicofármacos que los hombres. No obstante, en nuestro caso esto no explicaría de una forma clara las diferencias de género encontradas, pues las mujeres fueron evaluadas a los pocos días de la menstruación (fase folicular media), momento del ciclo menstrual en el que se comienza a producir un incremento progresivo lento en la producción de estrógenos y en el que los niveles de progesterona son mínimos (Tresguerres, 1996); no obstante, es posible que a pesar de que los niveles de progesterona en sangre son difícilmente detectables antes de la ovulación (Usandizaga, 1990), éstos siempre serán superiores en las mujeres que en los hombres, lo cual podría explicar las diferencias de género encontradas en los efectos residuales, pues se demostró que la vida media de eliminación del diacepam en humanos no presenta diferencias por sexo (Ochs *et al.*, 1981), aunque se sabe que diversos factores de tipo molecular y fisiológico pueden estar en la base de diferencias farmacocinéticas en múltiples psicofármacos (Meibohm, Beierle y Derendorf, 2002). Otros estudios recientes han encontrado diferencias de género en los

efectos del diazepam tanto en animales (Fernández-Guasti y Picazo, 1997; Pericic y Bujas, 1997; Pesce, Acevedo, Pinardi y Miranda, 1994) como en humanos (Romano-Torres, Borja-Lascurain, Chao-Rebolledo, Del Río-Portilla y Corsi-Cabrera, 2002), así como de otras benzodiazepinas (Van Haaren, Catón y Anderson, 1997). En esta línea, Palva (1985) demuestra que bajo los efectos de una dosis de 10 miligramos de diazepam las mujeres manifiestan un mayor deterioro de las funciones psicomotoras que los hombres. Futuras investigaciones de este tipo deberían demostrar que estos efectos residuales del diazepam en las mujeres se intensifican durante la fase lútea media del ciclo menstrual, momento en el que la progesterona alcanza sus máximas concentraciones plasmáticas.

El nivel de expectación muestra la disposición atencional de un sujeto a responder a un estímulo; si éste es esperado, el sujeto incluso instantes antes de aparecer está preparado o predispuesto para la respuesta, por lo que el tiempo de reacción será corto. Este fenómeno tiene una manifestación predecible a nivel cortical que se caracteriza por la presencia de ritmo beta en los instantes previos a la aparición del estímulo y durante la ocurrencia del mismo; este hecho fue definido por Fernández-Guardiola (1984) como persistencia de beta; es decir, un nivel alto de expectación está asociado a la existencia de persistencias de beta a nivel cortical (Sierra y Buela-Casal, 2003). En esta línea, Sierra *et al.* (1997a) han demostrado, utilizando una tarea de tiempo de reacción similar –a lo largo de la que simultáneamente se registraba la actividad cerebral–, que las mujeres presentan un mayor porcentaje de persistencias de beta que los hombres y que el consumo de diazepam provoca una reducción drástica de estas persistencias únicamente en las mujeres, lo cual es totalmente consistente con los resultados encontrados en el presente estudio.

Un resultado sorprendente son las diferencias de género observadas en el nivel de expectación tras la administración del placebo. Mientras las mujeres mantienen prácticamente la misma expectación en control que en placebo, los hombres empeoran su nivel de expectación tras la administración del placebo. Aunque existen autores como Spiro (1986) que plantean la no existencia de diferencias sexuales en el efecto placebo, Jensen y Karoly (1991) informan que las mujeres son más susceptibles cuando se manipula la expectación; recientemente, Saxon, Hiltunen, Hjemdal y Borg (2001) informan que en una muestra clínica las mujeres son más sensibles al efecto del placebo, pero que estas diferencias no se presentan en sujetos normales. En nuestro caso, no se hacía ninguna manipulación de las expectativas, por lo que es lógico que las mujeres no se vean afectadas; en el caso de los hombres, cabe señalar que ya en la condición control presentaban un peor nivel de expectación que las mujeres, ampliándose estas diferencias bajo el efecto del placebo. Vera *et al.* (2001), utilizando este mismo paradigma de tiempo de reacción, encuentran también que los hombres bajo el efecto de un placebo experimentan un deterioro en la capacidad de estimar el tiempo. Futuras investigaciones utilizando la misma u otra metodología deberían contrastar estas diferencias de género.

En resumen, las mujeres a la mañana siguiente de la toma de 10 miligramos de diazepam muestran un claro deterioro del nivel de expectación o capacidad de responder rápidamente ante estímulos inesperados; teniendo en cuenta que el tipo de estímulos que recibimos habitualmente son de este tipo (estocásticos o inesperados) –pensemos, por ejemplo, en la conducción de un automóvil–, se deberían tener muy en cuenta los efectos residuales de estos psicofármacos a la hora de su prescripción, especialmente en el caso de las mujeres, y adaptar la dosis en función del género.

Referencias

- Ananth, J. (1987). Benzodiazepines: selective administration. *Journal of Affective Disorders*, 13, 99-108.
- Blin, O., Simon, N., Jouve, E., Aviv, M., Gayraud, D., Durand, A., Bruguierolle, B. y Pisano, P. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. *Clinical Neuropharmacology*, 24, 71-81.
- Boucart, M., De Visme, P. y Wagemans, J. (2000). Effect of benzodiazepine on temporal integration in object perception. *Psychopharmacology*, 152, 249-255.
- Díaz-Véliz, G., Butrón, S., Benavides, M.S., Dussaubat, N. y Mora, S. (2000). Gender, estrous cycle, ovariectomy, and ovarian hormones influence the effects of diazepam on avoidance conditioning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, 887-892.
- Fernández-Guardiola, A. (1984). El sentido del tiempo o el tiempo subjetivo. *Salud Mental*, 2, 30-40.
- Fernández-Guasti, A. y Picazo, O. (1997). Anxiolytic actions of diazepam, but not of buspirone, are influenced by gender and the endocrine stage. *Behavioural Brain Research*, 88, 213-318.
- González Vidal, M.D., Cervera Gaviria, M., Ruelas R., Escobar, A., Morali, G. y Cervantes, M. (1998). Progesterone: productive effects of the cat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Archives of Medical Research*, 29, 117-124.
- Holbrook, A.M., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C. y King, D. (2000). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal*, 162, 225-233.
- Jensen, M.P. y Karoly, P. (1991). Motivation and expectancy factors in symptom perception: A laboratory study of the placebo effect. *Psychosomatic Medicine*, 53, 144-152.
- Kelly, D.J., Walsh, F., Norman, G.S. y Cunningham, A.J. (1999). The effects of midazolam on pure tone audiometry, speech audiometry, and audiological reaction times in human volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 88, 1.064-1.068.
- Kingstone, A. y Klein, R. (1991). Combining shape and position expectancies: Hierarchical processing and selective inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2, 512-519.
- Kleinknecht, R.A. y Donaldson, D. (1975). A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 161, 399-411.
- Koelega, H.S. (1989). Benzodiazepines and vigilance performance. *Psychopharmacology*, 98, 145-156.
- Lansmann, M., Farr, S. y Hunt, E. (1984). Expectancy and dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2, 195-204.
- Linnoila, M., Erwin, C.W., Brendle, A. y Simpson, D. (1983). Psychomotor effects of diazepam in anxious patients and healthy volunteers. *Journal of Clinical and Psychopharmacology*, 3, 88-96.
- Meibohm, B., Beierle, I. y Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clinical Pharmacokinetics*, 41, 329-342.
- Mintzer, M.Z. y Griffiths, R.R. (1999). Triazolam and zolpidem: effects on human memory and attentional processes. *Psychopharmacology*, 144, 8-19.
- Montero, I. y León, O.G. (2002). Clasificación y descripción de las metodologías de investigación en Psicología. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 503-508.

- Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Divoll, M., Abernethy, D.R., Feyereabend, H. y Dengler, H.J. (1981). Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology*, 23, 24-30.
- Palva, E.S. (1985). Gender-related differences in diazepam effects on performance. *Medicine Biological*, 63, 92-95.
- Pericic, D. y Bujas, M. (1997). Sex differences in bicuculline-induced convulsions: interaction with stress and ligands of benzodiazepine binding sites. *Brain Research*, 752, 279-284.
- Pesce, M.E., Acevedo, X., Pardini, G. y Miranda, H.F. (1994). Gender differences in diazepam withdrawal syndrome in mice. *Pharmacology and Toxicology*, 76, 353-355.
- Romano-Torres, M., Borja-Lascurain, E., Chao-Rebolledo, C., Del Río-Portilla, Y. y Corsi-Cabrera, M. (2002). Effect of diazepam on EEG power and coherent activity: sex differences. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 821-833.
- Roth, T., Hajak, G. y Hustun, T. B. (2001). Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millenium. *International Journal of Clinical Practice*, 55, 42-52.
- Saxon, L., Hiltunen, A.J., Hjemdahl, P. y Borg, S. (2001). Gender related differences in response to placebo in benzodiazepine withdrawal: a single-blind pilot study. *Psychopharmacology*, 153, 231-237.
- Sierra, J.C. y Buéla-Casal, G. (1993a). Evaluación de la activación y la vigilancia. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 25, 433-452.
- Sierra, J.C. y Buéla-Casal, G. (1993b). Relación entre variables de personalidad y rendimiento en una prueba de vigilancia. *Psicologemas*, 7, 71-87.
- Sierra, J.C. y Buéla-Casal, G. (2003). *Residual effects of placebo use as a hypnotic on visually-defined EEG patterns*. Manuscrito sometido a publicación.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Buéla-Casal, G. y Fernández-Guardiola, A. (1997a). The assessment of residual effects of a single dose of diazepam on visually-defined EEG patterns. *Journal of Psychopharmacology*, 11, 367-372.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Buéla-Casal, G. y Fernández-Guardiola, A. (1997b). Residual effects (10 hours later) of a single oral dose of diazepam on vigilance. *Medical Science Research*, 25, 41-43.
- Sierra, J.C., Luna-Villegas, G., Fernández-Guardiola, A. y Buéla-Casal, G. (1993). Efectos residuales de las benzodiazepinas sobre la atención en humanos. *Psicothema*, 5, 277-291.
- Smith, M.J., Adams, L.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.R. y Wassermann, E.M. (2002). Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Annals of Neurology*, 51, 599-603.
- Smith, M.J., Keel, J.C., Greenberg, B.D., Adams, L.F., Schmidt, P.J., Rubinow, D.A y Wassermann, E.M. (1999). Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*, 10, 2.069-2.072.
- Spiro, H.M. (1986). *Doctors, patients, and placebos*. New Haven: Yale University Press.
- Thierer, D.E. (2001). Déficit de memoria producido por medicamentos. *Vertex*, 12, 272-275.
- Tresguerras, J.A.F. (1996). Funcionamiento gonadal en la edad adulta. En J. Fernández (Ed.), *Varones y mujeres. Desarrollo de la doble realidad del sexo y del género* (pp. 213-236). Madrid: Pirámide.
- Usan dizaga, J.A. (1990). *Bases anatómicas y fisiológicas de la sexualidad y reproducción humanas*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.
- Van Haaren, F., Catón, F. y Anderson, K.G. (1997). The effects of chlor-diazepoxide on low-rate behavior are gender dependent. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 58, 1.037-1.043.
- Van akoski, J., Mattila, M.J. y Seppala, T. (2000). Driving under light and dark conditions: effects of alcohol and diazepam in young and older subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56, 453-458.
- Vera, F., Navarro, J.F., Blanca, M.J., Luna, G. y Fernández-Guardiola, A. (2001). Residual effects of benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics on diurnal attention in a reaction time task. *Psicothema*, 13, 290-293.
- Wittemborn, J.R. (1979). Effects of benzodiazepines on psychomotor performance. *British Journal Clinical Pharmacology*, 7 (supl.), 71-76.
- Yonkers, K.A., Kando, J.C., Cole, J.O. y Blumenthal, S. (1992). Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *American Journal of Psychiatry*, 149, 587-595.