



## Tratamiento farmacológico del insomnio 2<sup>A</sup> parte

*Franklin Escobar, Profesor Asistente de Psiquiatría, Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Jorge Echeverry, Profesor Asociado. Director Departamento de Psiquiatría, Universidad Tecnológica de Pereira. Clínica de Trastornos del Sueño. Hospital Universitario San Jorge. Pereira. Pablo Lorenzana, Profesor Asociado de Neurología. Director Unidad de Neurología del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Hospital San Juan de Dios. Bogotá*

### SUMMARY

Sleep disorders are a frequent pathology. Nearly 35% Colombians will have a sleep disorder at any time in their lives. Insomnia is the main complaint in adults and the elderly.

The prevalence of insomnia in women is 40%, in men 30% and goes up to 50% in people over 50 years of age. The more frequently associated factors are female gender, mental disorders, general medical conditions, substance abuse and advanced age. An adequate intervention needs careful diagnosis and etiological treatment.

There is a direct relationship between insomnia and medical, neurological, pneumological and psychiatric conditions. The sleep expert goes through these pathologies with the anamnesis, physical exam, sleep agenda, psychological exams and occasionally polysomnography.

Current treatment of insomnia entails a comprehensive and etiological approach. Predisposing, precipitating and perpetuating factors are evaluated. Sleep hygiene, hypnotics, CPAP, BiPAP, luminotherapy, chronotherapy and melatonin are used. This article considers the mechanisms of action of hypnotic drugs upon GABA A receptors, chloride channels and omega sites. Nowadays we have a wide variety of old and new hypnotics, the latter, quite selective sleep inducers, with fewer side effects, like zolpidem, zopiclone and zaleplon.

### RESUMEN

Los trastornos del sueño son una patología frecuente. Cerca del 35% de los colombia-

nos presentará en cualquier momento de su vida una alteración del sueño. El insomnio es la queja principal en adultos y ancianos. La prevalencia del insomnio en mujeres es del 40%, se presenta en 30% de los hombres y en 50% de personas mayores de 65 años. Los factores asociados con mayor prevalencia son género femenino, presencia de trastornos mentales, condiciones médico generales, abuso de sustancias y edad avanzada. Una adecuada intervención exige el diagnóstico cuidadoso y el tratamiento según la causa.

Existe relación directa entre insomnio y alteraciones médicas, neurológicas, neumológicas y psiquiátricas. El somnólogo descarta estas patologías cuando examina un paciente mediante la anamnesis, heteroanamnesis, examen físico, agenda de sueño, exámenes somáticos y psicológicos y en ocasiones la polisomnografía.

Para su manejo se evalúan factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores que afectan el curso del insomnio. El tratamiento actual considera un abordaje integral y etiológico. Se usa higiene del sueño, hipnóticos, CPAP - BiPAP - AutoCPAP, luminoterapia, cronoterapia y en ocasiones la melatonina.

En este artículo se muestra el mecanismo de acción de los hipnóticos. Su acción sobre receptores GABA - A, canal de Cl y

sitios omega. Actualmente se cuenta con gran cantidad de hipnóticos antiguos y modernos, estos últimos bastante hipnoselectivos y con pocos efectos colaterales como zolpidem, zopiclona y zaleplon.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

El tratamiento del insomnio debe ser etiológico. Se utilizan técnicas no farmacológicas y sustancias hipnóticas. El principio general es realizar un abordaje comportamental y utilizar los medicamentos hipnóticos cuando es necesario. Primero hay que identificar cuales son las causas del insomnio. En la actualidad se describen alrededor de 42 causas.

### Tratamiento no farmacológico del insomnio

Las técnicas conductuales lideran el campo del tratamiento no farmacológico del insomnio, el control de estímulos, intención paradójica, restricción del sueño, relajación muscular, biofeedback y reglas de higiene de sueño (1, 2)

El control de estímulos consiste en establecer con el paciente un horario fijo para levantarse y otro para acostarse. Los estímulos ambientales deben estar disminuidos, procurar poco ruido, retirar el televisor y el teléfono de la habitación. Se necesita que el

paciente empiece a asociar la cama con el hecho de dormir. Evitar que la habitación y la cama se conviertan en oficina donde el paciente hace todo tipo de actividades como atender visitas, desayunar, navegar por Internet y ver televisión. Esto hace que la persona no pueda dormir cronificando el insomnio (3).

Otras técnicas usadas son la relajación muscular, la práctica del yoga, la sofrología, la autohipnosis, la acupuntura y otras técnicas cognoscitivas para modificar ideas erróneas o falsas respecto al dormir (1-5). Las reglas de higiene del sueño se utilizan en todos los pacientes insomnes. Se debe considerar cada una de estas normas en los pacientes y en cada cita ir acordando cual se va a poner en práctica, realizando un chequeo del cumplimiento con el mismo paciente. En pacientes cuya etiología es la apnea obstructiva de sueño se utilizan mascarillas de presión positiva continua tipo CPAP, en dos niveles de presión tipo BiPAP o autoregurable tipo AutoCPAP y en pacientes con alteraciones del ritmo circadiano se puede utilizar la melatonina, la luminoterapia o la cronoterapia (6).

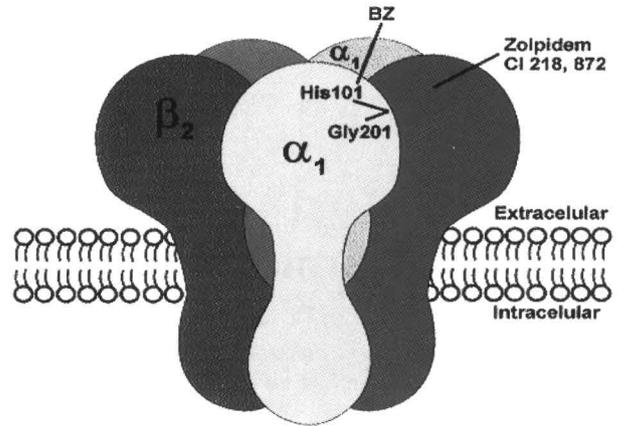
**Tratamiento farmacológico del insomnio**

Los hipnóticos son sustancias que ayudan a dormir, inducen y/o mantienen el sueño. En ocasiones se confunde el concepto de hipnótico con sedante. El sedante es una droga que sirve para controlar la actividad motora, tranquilizando al individuo que la ingiere. La mayoría de los sedantes tienen además efecto hipnótico. Los hipnóticos producen sueño y actúan sobre el complejo GABA - A - Canal de Cloro y los más específicos a nivel de los receptores omega uno. Estos receptores, recientemente clasificados, se descubrieron hace pocos años y se denominan receptores omega 1, 2 y 3 y las sustancias que actúan a dicho nivel se conocen como agonistas de los receptores benzodiazepínicos o mejor agonistas de los receptores omega (7-9).

**El Receptor GABA - A - Canal de Cl - Omega**

Es un gran complejo macromolecular donde actúan numerosas sustancias psicotrópicas. Vea figura No. 1. Allí actúa el alcohol etílico, los barbitúricos, los anticonvulsivantes, las benzodiazepinas (BZD), las ciclopirononas, las imidazopiridinas, las pirazonpirazononas y otras. Los receptores GABA - A tienen canales iónicos como acoples compuerta que controlan el flujo de Cl a través de la membrana celular. Existen varios sitios moduladores de las uniones como los sitios omega. El mecanismo de acción de los hipnóticos consiste en ligarse a receptores específicos denominados inicialmente benzodiazepínicos y posteriormente llamados receptores tipo omega, los cuales se encuentran ampliamente difundidos en todo el SNC. Estos receptores hacen parte del gran complejo macromolecular GABA -

**Figura 1. Receptor GABA A – Canal Cl - Omega.**



A - Canal de Cloro. Las BZD por ejemplo, al ligarse a los receptores omega, producen una apertura del canal de Cloro, permitiendo la hiperpolarización de la membrana de las neuronas postsinápticas y desencadenando el sistema de segundos y terceros mensajeros (7-9). Vea tabla No 1.

Las primeras drogas utilizadas para el insomnio fueron barbitúricos como el secobarbital, amobarbital y el pentobarbital, con buenos resultados. Los barbitúricos tienen acción directa sobre el canal de cloro. Aparece luego el hidrato de cloral, la glutetimida, los derivados de la piperidina y más tarde las BZD. Las primeras en salir al mercado fueron el clordiazepóxido, el diazepam y el flurazepam. Su eficacia se medía por los reportes del paciente (10).

Las BZD son agonistas GABA, se acoplan a los receptores benzodiazepínicos inespecíficamente. Causan efectos como sedación, alteraciones de la memoria, sueño, ataxia, etc. La diferencia radica en la farmacocinética y en la farmacodinamia de cada compuesto. Hay que tener en mente la absorción, la distribución, la excreción y la eliminación renal para una buena formulación. Las BZD hipnóticas más utilizadas en Estados Unidos fueron el triazolam, temazepam, quazepam y estazolam (11,12).

**Tabla 1. Mecanismo de acción de los hipnóticos.**

Medicamento	$\omega 1$	$\omega 2$	$\omega 3$	GABA - A - Canal Cl	H1	Ach
Barbitúricos				X		
Benzodiazepinas	X	X	X			
Zolpidem	X					
Zopiclona	X	X				
Zaleplon	X					
Trazodone					X	X
Doxepina					X	X
Hidroxicina					X	X

**Tabla 2.** Clasificación de los hipnóticos.

Barbitúricos (Hipnóticos de Primera Generación):	Secobarbital, Amobarbital, Pentobarbital
Benzodiazepinas (Hipnóticos de Segunda Generación):	Triazolam, Flunitrazepam, Nitrazepam, Midazolam
Hipnóticos de nueva generación (Hipnóticos de Tercera Generación):	Zolpidem, Zopiclona, Zaleplon
Otros medicamentos con efectos sedantes y usados como hipnóticos:	<p>Antidepresivos Sedantes:</p> <p>Trazodone, Doxepina, Mianserina, Nefazodone, Trimepramina, Mirtazapina</p> <p>Neurolépticos Sedantes:</p> <p>Levomepromazina, Ciamemazina</p>
Medicamentos moduladores del sueño:	<p>Melatonina</p> <p>Delta sleep inducing peptide (DSIP)</p> <p>Ritanserine</p> <p>S-adenosyl-homocysteine (SAH)</p> <p>Triptófano</p>
Hipnóticos de mostrador (OTC):	Mezclas de antihistamínicos, antipiréticos y analgésicos
Antihistamínicos:	Hidroxicina, Prometazina, Difenhidramina
Fitoterapéuticos:	Valeriana

**Clasificación de los hipnóticos**

Se pueden clasificar según la época de aparición histórica. Existen a la fecha tres generaciones de hipnóticos. También se clasifican según las características químicas. De acuerdo con la primera clasificación se tienen hipnóticos de primera generación que ya no se usan. Las BZD, hipnóticos de segunda generación y que se siguen utilizando bastante. El Triazolam durante varias décadas fue el hipnótico más formulado en los Estados Unidos (12). En los últimos años aparecen nuevas familias químicas con propiedades hipnóticas, son los llamados hipnóticos de tercera generación, modernos o hipnoselectivos. Existen también otras sustancias sedantes e hipnóticos como son algunos antidepresivos usados con acierto cuando se escoge bien su indicación. Vea Tabla No 2

**Elección y Buen Uso del Hipnótico**

Nunca se debe usar un hipnótico como terapia única. Se utiliza por un período corto de tiempo que en el caso de las BZD no debe ser mayor de 4 semanas (13). La dosis debe ser la mínima eficaz. Debe ingerirse la medicación solamente un cuarto de hora antes de acostarse. La elección de un hipnótico depen-

de de múltiples variables. En la actualidad no se usan los barbitúricos por sus efectos colaterales poco tolerables. Algunos autores recomiendan aún el uso del Hidrato de Cloral, sin embargo, presenta efectos colaterales peligrosos si se compara con los nuevos hipnóticos. Utilice hipnóticos de tercera generación (Zolpidem, Zopiclona o Zaleplon) como primera elección por ser seguros, con pocos efectos colaterales y preservar la arquitectura del sueño (14-16). Los de segunda generación de la clase de las BZD se consideran actualmente como de segunda elección, por sus efectos colaterales dañinos como la dependencia física, abstinencia e insomnio de rebote (13). Los otros medicamentos hipnóticos como los Antidepresivos Sedantes con efectos hipnóticos (Trazodone, Doxepina, Nefazodone, Mianserina, Mirtazapina) tienen indicaciones precisas, principalmente en pacientes depresivos o ansiosos con insomnio de difícil manejo (17-21). Vea Tabla No 3.

**Tabla 3.** El hipnótico ideal.

Preserva la arquitectura del sueño
Induce rápidamente y de forma segura el sueño
Mantiene el sueño y previene los despertares repetidos por un período de 7 a 8 horas
No induce efectos residuales la mañana después de la toma del medicamento
Tiene pocas interacciones con otras drogas
No produce tolerancia ni abstinencia
No produce dependencia
No produce insomnio de rebote
Es seguro en caso de sobredosis
Respeto el estado de alerta durante la jornada diurna
Tiene bajo costo

**HIPNOTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN**

Fueron sintetizados en 1912. Si se comparan los barbitúricos con las BZD, obviamente que los primeros no tienen ninguna ventaja hoy en día. Las BZD representaron un gran salto en el manejo sintomático del insomnio. Los barbitúricos se usaron como hipnóticos hace ya bastante tiempo y hoy en día ya no se usan con tal indicación. Fueron reemplazados por las BZD hipnóticas. Presentaban numerosos efectos secundarios, adicción, cambios en el sueño MOR, tolerancia, abstinencia parcial y completa, etc.

**HIPNOTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Benzodiazepinas**

Desde 1960 con la aparición del clordiazepóxido comienza el uso extenso de estos medicamentos. Las BZD son agonistas del receptor de BZD tipo BZD ( $\omega$ ). Se conocen como ansiolíticos, agentes antiansiosos o tranquilizantes menores. Son clasificadas como sedantes e hipnóticos. Las BZD son sustancias bastante seguras si se usan con buen juicio clínico. Para

su manejo adecuado se debe conocer la vida media de cada una de las BZD hipnóticas (22-24).

Se clasifican en las que tienen vida media ultracorta, corta, media y larga. Para el manejo del insomnio se requiere un hipnótico que le permita al paciente al día siguiente conducir su vehículo, manipular maquinaria peligrosa, trabajar o estudiar. Así las BZD de vida media larga van a producir somnolencia asociada con alta accidentabilidad. Existen dos grupos de sustancias que actúan sobre el Receptor Benzodiazepínico ( $\omega$ ): las agonistas y antagonistas. Las BZD tienen un sitio común de acción sobre el complejo GABA - A. Este tiene un lugar de acción para el GABA, otro para las BZD ( $\omega$ ) y un canal iónico para el cloro. Las BZD mejoran la actividad GABA - A. Las BZD tienen efectos sobre los 3 receptores omega ( $\omega$ ): BZD3 ( $\omega$ 3): ansiolítica-sedante, BZD2 ( $\omega$ 2): miorrelajante - anticonvulsivante y BZD1 ( $\omega$ 1): hipnótico. Existe el flumazenil un antagonista del receptor BZD ( $\omega$ ) utilizado para revertir las sobredosis o intoxicaciones por BZD (10). La dosis recomendada es de 0.2 mg IV en 30 segundos, si no hay recuperación hasta 3 mg. La mayoría de pacientes responde entre 1 a 3 mg.

Las BZD tienen numerosas indicaciones terapéuticas. Actúan como anestésicos, relajantes musculares, anticonvulsivantes, ansiolíticos, en trastornos afectivos, en la abstinencia alcohólica como el delirium tremens, en acatisia y diskinesia tardía. Se usan como sedantes e hipnóticos, porque tienen un alto índice terapéutico y un potencial de abuso menor que los barbitúricos. Los efectos farmacológicos de las BZD dependen de la vida media y de la potencia de las mismas (24-26).

### **Química, Farmacocinesia y Farmacodinamia de las BZD**

Las BZD poseen un núcleo que consiste en un anillo de benceno fusionado a un anillo diazepínico de siete lados. Las más importantes tienen otro anillo de benceno

en posición 5 del anillo diazepínico. Se clasifican según las sustituciones que se realicen sobre el anillo diazepínico.

Se absorben completamente sin cambios en el tracto gastrointestinal. Las siguientes BZD: diazepam, lorazepam, alprazolam, triazolam y estazolam son velozmente absorbidas. Su acción ansiolítica es bastante rápida. La vida media de las BZD es diversa y se pueden clasificar de acuerdo con ésta. Las diferencias clínicas dependen de la farmacocinesia: absorción, metabolismo y vida media.

Las BZD se ligan a un sitio específico del receptor GABA - A aumentando la afinidad de este por el GABA. Esto lleva a una activación sostenida del canal iónico, incrementando el paso de cloro a la neurona. Los efectos colaterales y farmacológicos dependen de la acción ejercida sobre los diferentes tipos de receptores BZD ( $\omega$ 1,  $\omega$ 2 y  $\omega$ 3). El Quazepam y Halazepam, por ejemplo, son más afines por los receptores  $\omega$ 1, tienen menos efectos adversos de tipo cognoscitivo y son hipnóticos específicos.

### **Precauciones y Efectos Adversos**

El más común es la somnolencia en 10% de los pacientes. Mareos (1%) y ataxia (2%). Los efectos adversos más serios ocurren cuando se asocia su consumo con el alcohol etílico. Producen también deterioro cognoscitivo y amnesia anterógrada principalmente. En ocasiones se puede observar un efecto paradójico principalmente en pacientes con delirium, demencia y en ancianos. Se debe tener cuidado con ancianos y pacientes con hepatopatías, enfermedad pulmonar y apnea del sueño. Usar con cuidado en adictos, trastornos cognoscitivos, enfermedad renal, hepatopatías, porfiria, depresión del SNC, miastenia gravis y embarazo (13, 24, 25, 27).

Los efectos secundarios son somnolencia, sedación, fatiga, disminución de las funciones intelectuales, vértigo, disartria, ataxia, depresión, síndrome de abstinencia, tolerancia, disminución de la respuesta

al CO<sub>2</sub> y amnesia anterógrada. Existen problemas ligados al uso crónico como el insomnio de rebote durante la abstinencia y por inducir una dependencia. Kales describió el insomnio de rebote como: "Un empeoramiento marcado del insomnio luego de haber suspendido abruptamente el consumo de ciertas benzodiazepinas" (23). Los determinantes del insomnio de rebote son la dosis, la vida media, la duración de la administración y las diferencias individuales. Se debe tener precaución al indicar BZD en pacientes con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, cuando existe necesidad de estar alerta durante el día, en ancianos con historia de ronquido crónico, cuando se usan drogas que potencien sus efectos y en personas con ocupaciones peligrosas.

### **Contraindicaciones Tolerancia, Dependencia y Abstinencia**

Las BZD tienen contraindicaciones absolutas en pacientes con apnea obstructiva del sueño (peligroso), pseudoinsomnio y "dormilones breves", embarazo y lactancia, tienen alto riesgo en personas con tendencias suicidas y de adicción. Las contraindicaciones relativas son la insuficiencia hepática, renal y pulmonar

En general, la abstinencia no se presenta durante el primer mes de tratamiento. Se precipita más con las BZD de vida media corta y puede ocurrir hasta dos semanas después del tratamiento. El alprazolam es el más comprometido en abstinencia (13, 26).

### **Sobredosis e interacciones**

La sobredosis tiene pronóstico favorable. Se presenta con depresión respiratoria, coma, convulsiones y muerte. Si se asocia con alcohol etílico y/o antidepresivos aumenta la letalidad. La disponibilidad del flumazenil en las salas de urgencias facilita el manejo. Presentan interacciones con cimetidina, disulfiram, eritromicina, fluoxetina, isoniazida, estrógenos, antiácidos, alimentos, fenitoina, digoxina, sedantes, carbonato de litio y antipsicóticos.

**Dosis y Administración**

Se debe decidir cuidadosamente el uso en insomnes. Comenzar con dosis bajas. Instruir al paciente sobre los riesgos. Reevaluar la indicación semanalmente. La duración del tratamiento no debe ser mayor a cuatro semanas. La suspensión de la terapia deberá ser gradual. El 90% de los pacientes experimentan abstinencia. Se recomienda retirar el 25% de la dosis total alcanzada cada semana. En ocasiones se deben sustituir las de vida media corta por una más larga como clonazepam o bromazepam, luego disminuirla gradualmente y al tiempo instaurar un antidepresivo sedante. Las BZD mas potentes son alprazolam, lorazepam, triazolam, estazolam y clonazepam (26).

Las BZD recomendadas por su efecto hipnótico son las de vida media ultracorta y corta y que tengan alguna especificidad por los receptores  $\omega 1$ , como el triazolam, flurazepam, temazepam, quazepam, estazolam, nitrazepam, quetazolam y midazolam. Las BZD hipnóticas de vida media ultracorta y corta se deben utilizar un cuarto de hora antes de acostarse. El paciente debe tomar la medicación sin estar en la cama. Vea Tabla No 4.

**Efectos de las BZD sobre los parámetros del sueño**

Producen una disminución de la latencia del sueño, del número de despertares nocturnos, de la duración de la vigilia por aumento importante del estadio 2, de los estadios S3, S4, MOR y producen mejoría de la calidad subjetiva del sueño.

**Tabla No 4.** Dosis y vida media de algunos hipnóticos.

Producto	Vida media (horas)	Dosis hipnótica
<b>Acción corta</b>		
Midazolam	1,2-2,5	7.5 mg
Triazolam	2,1-6,0	0.25 mg
Brotizolam	3,1-6,1	0.25 mg
Zopiclona	3,5-6,0	7.5 mg
Zolpidem	1,5-2,4	10 mg
Zaleplon	1,0	10 mg
<b>Acción intermedia</b>		
Flunitrazepam	9,0-31,0	
Lormetazepam	9,9	
Temazepam	10,0-20,0	
<b>Acción larga</b>		
Flurazepam	40,0-150,0	
Quazepam	47,0-100,0	

**HIPNOTICOS DE TERCERA GENERACIÓN**

Los nuevos inductores del sueño zolpidem, zopiclona y zaleplon tienen una actividad bastante selectiva sobre los receptores omega uno y pocos efectos colaterales. Estas nuevas sustancias reemplazaron al triazolam, hipnótico más usado durante los años 70 y 80 como primera elección en pacientes

con insomnio. Si se comparan los nuevos hipnóticos se encuentra que la zopiclona y el zolpidem se conocen hace más de diez años mientras que el zaleplon es mas reciente (6, 7, 8, 14, 15). Vea Tabla No 5.

**ZOLPIDEM**

Es un nuevo hipnótico que actúa sobre el receptor complejo GABA - A - Cl-Omega. Se acopla a la subunidad alfa de este complejo ionóforo. No es una BZD ni tiene sus efectos colaterales. Es una imidazopiridina. Presenta una mayor afinidad por los receptores  $\omega 1$ . Su única indicación es como hipnótico. Respeta la arquitectura del sueño y aumenta los estadios S3 y S4 del sueño lento profundo. La dosis de 10 mg en la noche es suficiente para inducir y mantener el sueño en adultos jóvenes y en ancianos. En estos últimos se recomienda la mitad de la dosis. Prácticamente reemplazó el uso del Triazolam en los Estados Unidos (6-8).

El Zolpidem fue sintetizado en 1980. Los efectos secundarios son pocos cefalea, mareo, somnolencia, delirium. Tiene un mínimo riesgo de adicción (28). Aumenta el sueño de ondas lentas (SOL) y preserva la arquitectura del sueño. No presenta tolerancia, ni abstinencia y no se acumula. Presenta un rápido inicio del sueño. Preserva la actividad psicomotora diurna. Tiene pocas interacciones medicamentosas y es segura usándola asociada a Fluoxetina y la mayoría de antipsicóticos (18). Actualmente se plantea el uso a largo plazo a libre demanda o interdiario (29, 30). Tiene una vida media de 1.5 a 2.4 horas. El Zolpidem no produce depresión afectiva ni depresión respiratoria por lo cual se puede usar en pacientes con EPOC y apnea del sueño (31, 32). Los efectos psicomotores son mínimos (33). Los efectos miorelajantes débiles. El potencial suicida es muy bajo y no hay alteraciones de memoria.

**Tabla No 5.** Principales Hipnótico.

	Triazolam	Zolpidem	Zopiclona	Zaleplon
Efectos 2os.	+++	+	++	+
Abstinencia	++	-	+	-
Dependencia	+++	-	+	-
Tolerancia	+++	-	+	-
Insomnio de rebote	++	-	+	-
Somnolencia diurna	++	-	+	-
Apareció en	1960	1980	1980	1998
Depresión respiratoria	+	-	-	-
Potencial suicida	+	-	-	-
Alteraciones de memoria	+	-	-	-
Aprobado por la FDA	si	si	no	si
Vida Media	2,1a 6 h	1.5 a 2.4 h	3 a 5 h	1 h
Efectos psicomotores	+	-	-	-
Efectos miorelajantes	+	-	-	-
Despertares nocturnos	si	no	no	si
TTS	normal	normal	normal	menor
Depresión	+	-	-	-

## ZALEPLON

Es un hipnótico moderno de reciente aparición, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como hipnótico en 1999. Presenta como características importantes un rápido inicio del sueño. Preserva la actividad psicomotora al día siguiente. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, mareo y somnolencia. Producen menos adicción que las BZD. Presenta interacciones con imipramina, tioridazina, alcohol y paroxetina, CYP3A4 (rifampicina, cimetidina). Su vida media es bastante corta: 1 hora (34-37).

## ZOPICLONA

Es un nuevo hipnótico perteneciente a la familia de las ciclopirrolonas. Actúa sobre el receptor complejo GABA A-Cl- BZD, no es una BZD ni tiene sus efectos colaterales. Presenta una mayor afinidad por los receptores  $\omega 1$  y  $\omega 2$ . Su única indicación es como hipnótico. La dosis de 7.5 mg en la noche es suficiente para inducir y mantener el sueño en adultos jóvenes y en ancianos se recomienda la mitad. Prácticamente reemplazó el uso del triazolam en Europa. Tiene un rápido inicio del sueño. Preserva la actividad psicomotora al día siguiente. Los efectos secundarios son mucho menores que los presentados por las BZD. Se describen principalmente cefalea, mareo y somnolencia. Existe mucho menos adicción que con las BZD y la vida media es de 3,5 a 6 horas (6, 7).

## OTROS MEDICAMENTOS PARA EL INSOMNIO

### Antidepresivos sedantes

Están indicados en pacientes con insomnio crónico y depresión (17,19,20). Pueden ser utilizados en pacientes con algunos síntomas depresivos pero que no reúnen criterios del DSM IV (38) para Episodio Depresivo Mayor. Son efectivos en mejorar la calidad del sueño en dosis más bajas que las usadas para el manejo de la depresión. P-

den ayudar a mejorar otros síntomas afectivos (21,39, 40). Se han utilizado antidepresivos antiguos como la amitriptilina, trimipramina y la doxepina y nuevos como el trazodone, la nefazodona, la mianserina, la mirtazapina y la venlafaxina. También se usan en la discontinuación de BZD (41-44).

### Antihistamínicos

Un gran número de medicamentos de venta libre, denominados hipnóticos de mostrador, generalmente incluyen algún antihistamínico como clorfeniramina o difenhidramina. Usualmente usados en ancianos pueden causar problemas graves por los efectos anticolinérgicos. Los antihistamínicos más utilizados como hipnóticos por sus efectos sedantes son difenhidramina, clorfeniramina, prometazina, hidroxicina y doxilamina. Los antihistamínicos actúan sobre los receptores H1 y son sedantes (45,46) y su efecto hipnótico no es mayor de 10 días.

### Melatonina y otras sustancias capaces de modular el sueño

La melatonina está indicada como hipnótico en las alteraciones del ritmo circadiano y en los casos de ancianos con insuficiencia de la glándula pineal. Esta hormona se secreta únicamente durante la oscuridad iniciando su episodio secretor continuo momentos antes del inicio del dormir y alcanzando su máximo pico durante la noche. Se encuentran presentaciones en varias dosis y su producción no está certificada (47-51).

Los nuevos productos susceptibles de modular el sueño son: el "delta sleep inducing peptide" (DSIP), la melatonina, la ritanserina y la S-adenosyl-homocysteine (SAH) actualmente en proceso de investigación (52). Otras sustancias empleadas como hipnóticos por su potente efecto sedante son el hidrato de cloral, los barbitúricos y neurolepticos como la levomeprozina y la ciamemazine. Sin embargo, sus efectos co-

laterales son tan severos que hoy en día prácticamente no se deben utilizar.

Aminoácidos como el triptofano inducen sueño pero se requieren grandes dosis, difíciles de suministrar (53). En el ámbito de la fitoterapia la valeriana se usa frecuentemente como inductor del sueño, sin embargo, es hepatotóxica y requiere supervisión en su uso. Un reciente artículo demuestra que no tiene utilidad como hipnótico (54). Puesto que su efecto no fue mayor que el placebo

### Uso de Hipnóticos en los Ancianos

En esta población es importante tener en cuenta los cambios en el metabolismo hepático y tasa de eliminación renal por lo que se recomienda disminuir las dosis generalmente a la mitad o una tercera parte de la usada en adultos jóvenes. En ancianos se puede utilizar Zolpidem en pacientes con SAOS (31,32). Se debe tener en cuenta el efecto sobre el estado de alerta y el funcionamiento diario y el incremento en la frecuencia de caídas y fracturas de huesos por el uso de BZD (55,56). Los antihistamínicos sedantes y las fenotiazinas alifáticas están contraindicadas en el momento actual.

## CONCLUSIONES

Identifique y trate la etiología del insomnio. Luego elija un abordaje terapéutico no farmacológico que incluya técnicas de modificación de la conducta y en asociación a un hipnótico teniendo en cuenta sus indicaciones, efectos adversos como presencia de somnolencia diurna, insomnio de rebote, potencial de abuso y dependencia. Siempre se recomiendan medidas de higiene de sueño en todos los pacientes. En los casos de insomnio crónico y severo siempre considere un abordaje combinado conductual e hipnótico. La mayoría de los efectos adversos de los hipnóticos son dosis - dependientes. Utilice la dosis mínima efectiva por el menor tiempo posible en el caso de las BZD. En la actualidad los hipnóticos de primera elección en insomnio son los de tercera generación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Morin Ch, Culbert J, Schwartz S.** Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1172-1180.
2. **Murtagh D, Greenwood K.** Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. 1995; 63: 79-89.
3. **Verbeek I, Schreuder K, Declerk G.** Evaluation of short-term nonpharmacological treatment of insomnia in a clinical setting. *J Psychosom Res*. 1999; 47: 369-383.
4. **Attele A, Xie J, Yuan C.** Treatment of insomnia: an alternative approach. *Altern Med Rev*. 2000; 5: 249-259.
5. **Lin Y.** Acupuncture treatment for insomnia and acupuncture analgesia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1995; 49: 119-120
6. **Hauri P.** Insomnia. *Clin Chest Med* 1998; 19: 1: 157-168.
7. **Lacks P, Morin C.** Recent advances in the assessment and treatment of insomnia. *J Consult Clin Psychol*. 1992; 60: 586-594.
8. **Holm K, Goa K.** Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000; 59: 865-889.
9. **Salvà P, Costa J.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 142-153.
10. **Gillin J.** The long and short of sleeping pills. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1735-1737.
11. **Lader M.** Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9 (suppl 6): S399-S405.
12. **Mc Clusky, Milby J, Switzer P, Williams V, Wooten V.** Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep onset insomnia. *Am J Psychiatry*; 1991; 148: (1): 121-126.
13. **Livingston M.** Benzodiazepine dependence. *Br J Hosp Med*. 1994; 51: 281-286
14. **Corser B, Mayleben D, Doghramji K, et al.** No next-day residual sedation four hours after middle-of-the-night treatment with zaleplon. *Sleep*. 2000; 23 (suppl 2): A309.
15. **Nowell P, Mazumdar S, Buysse D, Dew M, Reynolds C, Kupfer D.** Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA*. 1997; 278: 2170-2177.
16. **Walsh J, Schweitzer P.** Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep*. 1999; 22: 371-375.
17. **Gillin J, Rapaport M, Erman M, Winokur A, Albala B.** A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective, and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: a double-blind, 8-week clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 185-192.
18. **Allard S, Sainati S, Roth-Schechter B, MacIntyre J.** Minimal interaction between fluoxetine and multiple-dose zolpidem in healthy women. *Drug Metab Dispos*. 1998; 26: 617-622.
19. **Kerkhofs M, Mendlewicz J.** The effects of the antidepressant treatment on sleep disturbances in depression. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 391-396.
20. **Nierenberg A, Adler L, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M.** Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1069-1072.
21. **Viot-Blanc V.** Modèles biologiques de la dépression: l'effet des antidépresseurs sur le sommeil. *L'Encéphale* 1995 Sp 8: 35-40.
22. **Grad R.** Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract*. 1995; 41: 473-481.
23. **Kales A, Kales J.** Insomnia: Evaluation and Treatment. Oxford University Press. New York. 1984.
24. **Osuna E, Rubiano A.** El paciente con insomnio. En *Principios de la Medicina del Sueño*. Upjohn Company. Bogotá - Colombia. 1994; 91-136.
25. **Neutel C.** Risk of traffic accident injury after a prescription of a benzodiazepine. *Ann Epidemiol*. 1995; 5: 239-244.
26. **Morin Ch, Colecchi C, Ling W, Sood R.** Cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation among hypnotic-dependent patients with insomnia. *Behav Ther*. 1995; 26: 733-745.
27. **Moskowitz H, Linnoila M, Roehrs T.** Psychomotor performance in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10 (suppl 4): S44-S55.
28. **Vartzopoulos D, Bozikas V, Phocas C, Karavatos A, Kaprinis G.** Dependence on zolpidem in high dose. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15: 181-182.
29. **Walsh J, Erman M, Erwin C, et al.** Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R in primary insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 1998;13:191-198.
30. **Scharf M, Roth T, Vogel G, Walsh J.** A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 192-1999.
31. **Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E.** Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988; 29 (4): 807-809.
32. **Steens R, Pouliot Z, Millar T, Kryger M, George C.** Effects of zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*. 1993; 16 (4): 318-26.
33. **Troy S, Lucki I, Unrush M, et al.** Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam on memory, learning, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 328-337.
34. **Ancoli-Israel S, Walsh J, Mangano R, Fujimori M.** Zaleplon Clinical Study Group. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly without causing rebound effects. *Primary Care Companion to the J Clin Psychiatry*. 1999; 1: 114-120.
35. **Dämgen K, Lüddens H.** Zaleplon displays a selectivity to recombinant GABAA receptors different from zolpidem, zopiclona, and benzodiazepines. *Neurosci Res Commun*. 1999; 25: 139-148.
36. **Elie R, Ruther E, Farr I, Emilien G, Salinas E.** Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. Zaleplon Clinical Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 536-544.
37. **Fry J, Scharf M, Mangano R, Fujimori M, and the Zaleplon Clinical Study Group.** Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15: 141-152.
38. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
39. **Thase M.** Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (suppl 17): 28-31.
40. **Neylan T.** Treatment of sleep disturbances in depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56 (suppl 2): 56-61.
41. **Warner M, Peabody C, Whiteford H, Hollister L.** Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatry*. 1987; 48: 244-245.
42. **Winokur A, Sateia M, Hayes J, et al.** Effects of mirtazapine on sleep architecture

- in patients with major depression: a pilot study [abstract]. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 106S.
43. **Salin-Pascual R, Galicia-Polo L, Drucker-Colin R.** Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 348-350.
44. **Rush A, Armitage R, Gillin J, et al.** Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 3-14.
45. **Carruthers S, Shoeman D, Hignite C, Azarnoff D.** Correlation between plasma diphenhydramine and antihistamine effects. *Clin Pharmacol Ther*. 1978; 23: 375-382.
46. **Gengo F, Gabos C, Miller J.** The pharmacodynamics of diphenhydramine-induced drowsiness and changes in mental performance. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 45: 15-21.
47. **Arendt J, Aldhous M, English J, Marks V, Arendt J.** Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics*. 1987; 30:1379-1393.
48. **Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N.** Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*. 1995; 346: 541-544.
49. **Dolberg O, Hirschmann S, Grunhaus L.** Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1119-1121.
50. **Dahlitz M, Alvarez B, Vignan J, English J, Arendt J, Parkes J.** Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337: 1121-1124.
51. **Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al.** Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18: 598-603.
52. **Goldemberg F.** Autres médicaments de l'insomnie. En Billiard M. *Le sommeil normal et pathologique*. Masson. Paris. 1994: 200-208
53. **George C, Millar T, Hanly P, Dryger M.** The effect of L-tryptophan on daytime sleep in normals: correlation with blood levels. *Sleep*, 1989; 12: 345-353
54. **Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I.** Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33: 47-53.
55. **Wysowski D, Baum C, Ferguson W, Lundin F, Ng M, Hammerstrom T.** Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49: 111-113.
56. **Ray W, Griffin M, Downey W.** Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA*. 1989; 262: 3303-3307.

---

*Favor enviar correspondencia a F. Escobar: Diagonal 87 No. 26 - 25. Bogotá D.C. - Colombia. Email: feescob4@hotmail.com*