

FEBRERO 2012 • FASCÍCULO 1

# INSOMNIO

EL TRASTORNO DE SUEÑO MÁS FRECUENTE



**PLM**® **7**



Tecnoquímicas

# Isoklon®

Eszopiclona

Un **descanso seguro...**  
...un **sueño reparador**

- Alta pureza de la molécula.
- Acción continuada por 8 horas.
- Alta selectividad.
- Menos efectos secundarios.
- Tableta birranurada que permite una óptima dosificación.



ÚNICO  
aprobado por la  
**FDA**  
para el tratamiento  
del insomnio a  
largo plazo

**Composición:** Cada tableta cubierta birranurada contiene Eszopiclona 3 mg; excipientes c.s. **Posología:** Según indicación médica. **Vía de administración:** Oral. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a la Eszopiclona o a los excipientes de la tableta. Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática. Personas que requieran ánimo vigilante. Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC. **Precauciones:** Úsese con precaución en pacientes geriátricos; su uso no debe exceder de 3 semanas. **MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.** Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia. Reg. Sanitario No. INVIMA 2009 M-0009884 Para mayor información llame gratis al 01 8000 523339.



Tecnoquímicas



### **PLM COLOMBIA, S.A.**

#### **Director General**

Lic. Antonio Carrasco

#### **Directora Comercial**

Constanza Riaño Rodríguez

#### **Gerente Unidad de Negocios**

Aura Victoria Quiñonez

#### **Editor Médico**

Dr. Angela Mara Iragorri  
Psiquiatra y Neuróloga

#### **Coordinador de Operaciones**

Alfredo Rodríguez Vásquez

#### **Departamento de Operaciones**

Clara Elena Rodríguez

Gina Tovar

Magda Pinzon

Andres Cuenca

Felipe Bonilla.

#### **Diseño Editorial**

Jeisson Andrés Arévalo Galindo.

**INSOMNIO** es una publicación de PLM, S.A. de C.V. © 2011. Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducción parcial o total por cualquier medio conocido o por conocerse. Todos los derechos reservados para su contenido, diagramas, ilustraciones, fotos y sumarios, incluyendo la traducción, para todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional de Derechos de Autor. Los conceptos expresados en los artículos son responsabilidad de los autores y pueden no representar la opinión de la editorial o de las compañías patrocinadoras. En un esfuerzo por suministrar información que sea completa y consistente con la práctica médica, los redactores y la compañía editorial de esta publicación han revisado fuentes que se consideran confiables. No obstante, debido a la posibilidad de error humano o cambios en la medicina, ninguno de los redactores ni el editor garantizan que la información que contiene sea completa en todo respecto, y no son responsables de ningún error u omisión o de los resultados obtenidos con el uso de esta información. Se recomienda a los lectores que confirmen esta información con otras fuentes y, en particular, se les advierte que revisen la información referente a prescripción con el fabricante antes de prescribir cualquier medicamento mencionado en esta publicación.

## CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>ETIOPATOGENIA</b> .....	<b>2</b>
<i>FACTORES PREDISPONENTES</i> .....	2
<i>FACTORES PRECIPITANTES</i> .....	2
<i>FACTORES PERPETUANTES</i> .....	2
<b>CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO</b> .....	<b>2</b>
<i>CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA ETIOLOGÍA</i> .....	2
<i>CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DEL MOMENTO DE LA NOCHE EN QUE SE PRODUCE EL INSOMNIO</i> .....	3
<i>CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO EN FUNCIÓN DE SU DURACIÓN</i> .....	3
<b>VALORACIÓN DEL INSOMNIO</b> .....	<b>3</b>
<b>TRATAMIENTO DEL INSOMNIO</b> .....	<b>3</b>
<b>EDUCACION PARA LA SALUD</b> .....	<b>3</b>
<b>MEDIDAS DE HIGIENE DE SUEÑO</b> .....	<b>4</b>
<b>INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS</b> .....	<b>4</b>
<b>INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS</b> .....	<b>4</b>
<i>HIPNÓTICOS</i> .....	5
<b>OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO</b> .....	<b>6</b>
<i>RAMELTEON</i> .....	6
<i>ANTIDEPRESIVOS</i> .....	6
<i>ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y ANTICONVULSIVANTES</i> .....	7
<i>ANTIISTAMÍNICOS</i> .....	7
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>7</b>

# INSOMNIO

EL TRASTORNO DE SUEÑO MÁS FRECUENTE

## INSOMNIO

### INTRODUCCIÓN

Según la Asociación Americana de Psiquiatría, el insomnio es una alteración en la conciliación y mantenimiento del sueño, despertares tempranos y sueño no reparador en un periodo que supere la mitad de los días de un mes (o más), asociado a una disfunción en las actividades diarias en el trabajo o en la casa.<sup>1</sup> El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente: su prevalencia alcanza el 30% en la población general y 50% en adultos mayores y tiene un impacto considerable en la calidad de vida del paciente (insatisfacción con la calidad y/o cantidad del sueño, dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo durante la noche, o despertares nocturnos).<sup>2,4B</sup>

El insomnio casi siempre se presenta asociado a fatiga diurna, irritabilidad, disforia, sensación de tensión o ánimo triste.<sup>2,3,4</sup> Al respecto, varios estudios han demostrado una asociación con un peor estado de salud en general, enfermedades respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis crónica), reumáticas, cardiovasculares (enfermedad coronaria, hipertensión), cerebrovasculares (ACV), diabetes y enfermedades que cursan con dolor.<sup>2,5,6,7</sup> Además, pacientes con insomnio crónico o persistente tienen mayor riesgo de padecer trastornos psiquiátricos (especialmente depresión, ansiedad o alcoholismo).<sup>2</sup>

Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento farmacológico del insomnio tiene un perfil de riesgo-beneficio favorable en la mayoría de pacientes con insomnio primario, o asociado con otras condiciones clínicas (50)

### ETIOPATOGENIA

Los factores que contribuyen a la aparición, el desarrollo y el mantenimiento del insomnio se agrupan en predisponentes, precipitantes y perpetuantes; se explicitan a continuación.<sup>2</sup>

### FACTORES PREDISPONENTES

El género (más frecuente en mujeres), la edad (mayor frecuencia en personas mayores) y el estado de salud son factores predisponentes.<sup>8</sup> A ellos se suman factores psicológicos, entre los que se destacan los sentimientos negativos y la tendencia a rumiar pensamientos negativos.<sup>9</sup>

### FACTORES PRECIPITANTES

Los más comunes son aquellos que se relacionan con las situaciones estresantes.<sup>2,10</sup>

### FACTORES PERPETUANTES

Se relacionan, sobre todo, con el miedo a no dormir y con las creencias y comportamientos no adaptativos (con el consiguiente desarrollo de hábitos erróneos) en relación con el sueño.<sup>2,11</sup>

### CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO

El insomnio se puede clasificar en función de la etiología, del momento de la noche en que se produce y de su duración.

### CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA ETIOLOGÍA<sup>2</sup>

#### Insomnio primario

Este tipo de insomnio carece de un factor etiológico claramente identificable o no está asociado a ningún otro cuadro clínico.

*Criterios para el diagnóstico de Insomnio primario, según el DSM IV- TR<sup>1</sup>*

- El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o no tener un sueño reparador durante un mes, cuando menos.
- La alteración del sueño (o la fatiga diurna asociada) provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes para la actividad del individuo.
- La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de la narcolepsia, el trastorno del sueño relacionado con la respiración, el trastorno del ritmo circadiano o la parasomnia.
- La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, *delirium*).
- La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de sustancias o de una enfermedad médica.

#### Insomnio secundario o comórbido

Aparece como consecuencia, o en el contexto, de otro(s) cuadro(s) clínico(s) o de una situación adaptativa.

## CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DEL MOMENTO DE LA NOCHE EN QUE SE PRODUCE EL INSOMNIO<sup>12</sup>

### Insomnio de conciliación

Consiste en dificultades para iniciar el sueño. Se produce generalmente en jóvenes, siendo la forma más frecuente de insomnio ligado a problemas médicos, consumo de drogas o trastornos de ansiedad.

### Insomnio de mantenimiento

Consiste en la aparición de dificultades para mantener el sueño: surgen interrupciones y/o despertares frecuentes. Suele presentarse en casos de problemas psíquicos y médicos ligados al envejecimiento.<sup>2,13</sup> También puede asociarse a otros trastornos de sueño, como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño.

### Despertar precoz

Ocurre cuando el último despertar se produce, como mínimo, dos horas antes de lo habitual para el paciente.

## CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO EN FUNCIÓN DE SU DURACIÓN<sup>1,2,14</sup>

### Insomnio transitorio

Su duración es inferior a una semana. Es el más frecuente y suele estar asociado a factores estresantes

### Insomnio de corta duración o agudo

Su duración oscila entre una y cuatro semanas. Se relaciona con factores estresantes, pero más duraderos en el tiempo que en el caso del insomnio transitorio.

### Insomnio crónico

Dura cuatro semanas o más y puede deberse a causas intrínsecas al organismo (e.g. una enfermedad física o psiquiátrica de larga duración), o bien puede carecer de causa subyacente evidente).

## VALORACIÓN DEL INSOMNIO

- **Insomnio agudo:** la evaluación se basa en la entrevista. Se debe interrogar acerca del comienzo y el curso clínico del insomnio y su relación con la situación desencadenante.

- **Insomnio crónico:** en la historia clínica se debe indagar en profundidad por aspectos relacionados con el afecto, así como por los medicamentos y sustancias que se consumen. La información de la persona que duerme con el paciente es también importante porque permite conocer si hay movimientos anormales durante el sueño o episodios de apnea.

Es importante hacer un interrogatorio completo acerca de los horarios de sueño y vigilia durante las 24 horas del día, para diferenciar el insomnio de los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia. Es posible sugerir al paciente que lleve un registro de la hora en que se acuesta, el tiempo que está despierto en la cama antes de dormirse, la frecuencia con que se despierta durante la noche, la hora en que se levanta por la mañana y la calidad de su sueño. A este respecto, un diario de sueño puede ayudar a identificar patrones y condiciones que puedan estar afectando el sueño de una persona, al tiempo que permite monitorear los progresos del paciente.<sup>15,16</sup>

Los estados y las fases del sueño humano se definen según los patrones característicos que se observan mediante el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma de superficie (EMG). En algunos casos, se debe complementar el estudio señalado en el párrafo anterior con un polisomnograma: consiste en el registro de estos parámetros electrofisiológicos, que definen los estados de sueño y de vigilia. Está indicado en pacientes en quienes se sospecha un síndrome de apnea/hipopnea obstructiva de sueño, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, o parasomnias atípicas<sup>17</sup>

## TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Para el manejo del insomnio debe considerarse un abordaje terapéutico integral, que incluya lo siguiente:<sup>2</sup>

- Educación para la salud.
- Medidas de higiene del sueño.
- Intervenciones psicológicas.
- Intervenciones farmacológicas.

## EDUCACION PARA LA SALUD

En pacientes con insomnio se debe dar información para que comprendan el origen de su problema (etiología, epidemiología) y para que conozcan las medidas que se llevarán a cabo para resolverlo (tratamiento y prevención de recaídas).<sup>2,18</sup>

### MEDIDAS DE HIGIENE DE SUEÑO

Las medidas de higiene del sueño son una serie de recomendaciones que las personas con problemas de insomnio pueden adoptar en aras de disminuir el insomnio y favorecer un sueño normal. Radican en adquirir mejores hábitos que involucran el estilo de vida general (por ejemplo, la actividad física), o bien en cambiar aquellos que interfieren con el sueño (e.g. el uso de fármacos o sustancias que lo empeoran).

Las medidas fundamentales de higiene del sueño son las siguientes:<sup>2,15,19,20</sup>

1. Irse a la cama solo cuando se tenga sueño.
2. Levantarse todos los días, incluidos los fines de semana, a la misma hora.
3. Evitar quedarse despierto en la cama por más tiempo del necesario.
4. Evitar las siestas durante el día.
5. Reducir o evitar el consumo del alcohol, cafeína e hipnóticos.
6. Evitar comidas copiosas antes de acostarse.
7. Mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir (temperatura, ventilación, ruidos, luz).
8. Evitar actividades estresantes en las horas previas al momento de acostarse.
9. Realizar ejercicio físico moderado al final de la tarde.
10. Practicar ejercicios de relajación antes de acostarse.
11. Tomar baños de agua a temperatura corporal, por su efecto relajante.

En la mayor parte de las ocasiones, estas medidas se emplean como coadyuvantes de otras intervenciones terapéuticas<sup>2</sup> y se incorporan a la mayor parte de tratamientos. Si se las emplea como única intervención, su impacto en el sueño es mínimo.<sup>21,22</sup>

### INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS

Ante todo, el abordaje psicoterapéutico del insomnio se plantea desde el enfoque de intervenciones conductuales y cognitivo-conductuales.<sup>2</sup>

Por un lado, la terapia conductual considera los síntomas como un aprendizaje de patrones de conducta «maladaptativos»; su finalidad es corregirlos mediante

diversas técnicas de intervención (relajación y respiración, control de estímulos, restricción de tiempo en cama e intención paradójica). La terapia cognitivo-conductual (TCC), por otro lado, agrupa un conjunto de técnicas que incorporan elementos de las terapias conductual y cognitiva, y tienen en cuenta los procesos afectivos y cognitivos (expectativas, creencias, pensamientos) cuya distorsión sería la causa de la sintomatología. Su finalidad es identificar y analizar estos pensamientos y creencias disfuncionales, su relación con los síntomas y la construcción de conductas más adaptativas y funcionales.

### INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

En la selección de un fármaco para el tratamiento del insomnio deben considerarse diversos factores: síntomas, objetivos del tratamiento, respuestas a tratamientos pasados, condiciones de comorbilidad, contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos y efectos secundarios.<sup>2,19</sup>

La comorbilidad debe ser evaluada y tratada. Algunas enfermedades a tener en cuenta son:

- Síndrome de Apnea/hipopnea obstructiva del sueño: los sedantes pueden aumentar los episodios de apnea y producir una mayor desaturación de oxígeno durante la noche.
- Demencia: se han reportado alteraciones del patrón del sueño hasta en 44% de los pacientes con demencia.<sup>23,24</sup> Los sedantes pueden empeorar los episodios de confusión y agitación.
- Enfermedad renal o hepática: se recomienda la dosis más baja posible del tratamiento farmacológico seleccionado, debido al mayor riesgo de efectos secundarios.
- Ancianos: se deben administrar dosis bajas de hipnóticos, debido a la alteración de función renal y hepática y la mayor sensibilidad al efecto de estos fármacos.
- Embarazo y lactancia: se han reportado alteraciones congénitas con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo, así como el riesgo de abstinencia en los recién nacidos.
- Dependencia de fármacos o sustancias: se considera una contraindicación para prescribir depresores del sistema nervioso central.<sup>2,25</sup>

A continuación se describen las alternativas farmacológicas disponibles para el tratamiento del insomnio.

## HIPNÓTICOS

Se dividen en dos grandes grupos según su estructura química: benzodiazepínicos y no-benzodiazepínicos.

### Benzodiazepinas (BZD)

Las BZD aumentan la eficacia, el mantenimiento, la inducción y la duración del tiempo total de sueño y disminuyen el número de despertares nocturnos. Sin embargo, la disminución del tiempo de latencia del sueño solo se observa en la evaluación subjetiva y el uso de benzodiazepinas tiene algunos efectos secundarios que limitan su uso: alteran la estructura del sueño, empeoran los déficit cognitivos, aumentan el riesgo de caídas y fracturas e incrementan la mortalidad.<sup>2,15,26</sup> También se han descrito interacciones clínicamente significativas con otros fármacos y con el alcohol; y en caso de suspensión abrupta se producen síntomas de abstinencia.<sup>2, 16, 27,28</sup>

Un metanálisis publicado en *British Medical Journal* sugiere que es más frecuente la aparición de efectos secundarios con el uso de benzodiazepinas que los efectos de estos últimos en el insomnio (el número necesario a tratar es de 13 y el número necesario para hacer daño es 6).<sup>28</sup>

La preocupación por la dependencia de las BZD ha llevado a recomendar que su empleo se restrinja al insomnio agudo, y que el tratamiento se adelante con la dosis más baja posible, con fármacos de eliminación rápida, evitando los de semivida media corta y durante un tiempo inferior a 4 semanas.<sup>15,19,29,30</sup>

Durante el embarazo, la evidencia existente no basta para determinar si las ventajas potenciales de las BZD para la madre superan los posibles riesgos para el feto.<sup>31,32,33</sup> En caso de requerirse su utilización, se debe usar la dosis eficaz más baja de BZD, la duración de tratamiento más corta posible y se las debe emplear como monoterapia en aras de evitar el riesgo potencial de defectos congénitos.<sup>2</sup> En etapas avanzadas del embarazo o durante la lactancia, las BZD pueden causar efectos adversos en los neonatos (hipotonía neonatal, síndrome de retirada, sedación e hipotermia).<sup>34,35</sup>

### No benzodiazepínicos

Los medicamentos hipnóticos no benzodiazepínicos son agonistas específicos de algunas subunidades del receptor GABA, factor que disminuye la incidencia de efectos secundarios. Algunos estudios han demostrado —mediante polisomnograma— que este grupo de medicamentos mejora de forma significativa la eficiencia del sueño y disminuye el tiempo de latencia.<sup>51,53</sup>

**Zolpidem:** Es una imidazopiridina que se absorbe rápidamente: su concentración pico ocurre después de 1,6 horas. Se une de forma selectiva a la subunidad alfa 1 del receptor GABA.<sup>36,37</sup> Dado que su vida útil es bastante corta, es más útil en el manejo de las alteraciones del inicio del sueño que en el mantenimiento del mismo. Este medicamento produce un fuerte efecto sedativo sin un efecto ansiolítico. Es metabolizado principalmente por la isoenzima 3A4.

Los efectos secundarios más frecuentes que presenta el zolpidem son náusea, mareo, y vértigo. Asimismo, se lo asocia con dependencia y tiene un potencial de abuso.<sup>38</sup> Se ha observado que los efectos del día después son iguales a los del placebo, no produce alteraciones cognitivas ni insomnio de rebote con la suspensión. A este respecto se han realizado estudios con dosis intermitentes de zolpidem (10 mg) por 12 semanas comparándolo con placebo: resulta superior.

Algunos estudios demuestran que el zolpidem puede aumentar la duración de la fase 3 y 4, lo que puede mejorar la eficacia del sueño, a diferencia de las benzodiazepinas que disminuyen estas fases.<sup>39</sup>

**Zaleplon:** Este fármaco se absorbe con rapidez después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1 hora después de la administración oral. Aunque el zaleplon se absorbe casi por completo, su biodisponibilidad absoluta es cercana al 30% debido a que sufre un extenso metabolismo de primer paso. Tiene un inicio de acción rápido pero su vida media es corta, factor que lo hace útil para pacientes que deben despertarse muy temprano o que solo pueden dormir 4 o 5 horas. Actúa sobre la subunidad omega 1 del receptor GABA-A.

**Zopiclona:** Esta sustancia se absorbe rápida y completamente. Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan después de 1,5-2 h y se elevan aproximadamente a 30, 60 y 115 ng/mL después de la administración de 3,75 mg, 7,5 mg y 15 mg, respectivamente.

**Eszopiclona:** Es el primer hipnótico estudiado a largo plazo en insomnio. Está aprobado para el manejo de alteración del inicio del sueño y para el mantenimiento del mismo. Se ha observado que a dosis superiores a 1 mg es más efectiva en el control del mantenimiento del sueño y a dosis inferiores a la misma cantidad puede tener mejores efectos sobre la alteración del inicio del sueño. Los efectos adversos más frecuentes son sabor amargo, mareo y boca seca. La somnolencia ocurre en 4% - 9% de los casos y es dependiente de la dosis.<sup>40</sup>

# INSOMNIO

## EL TRASTORNO DE SUEÑO MÁS FRECUENTE

Al evaluar la efectividad, seguridad, latencia del sueño, tiempo despierto después del inicio del sueño, «eficiencia» y tiempo total de sueño, y utilizando la polisomnografía y los diarios del sueño, se observa que los hipnóticos no benzodiazepínicos producen una mejoría significativa en el tratamiento del insomnio crónico en adultos en comparación con el placebo. Los resultados obtenidos mediante los diarios del sueño fueron más favorables (de forma estadísticamente significativa) que los obtenidos con la polisomnografía.<sup>2,41,54</sup> Adicionalmente, el tratamiento con eszopiclona ha demostrado ser costoefectivo en pacientes con insomnio primario, en especial cuando se incluyen en el análisis los costos por pérdida de productividad.<sup>55</sup>

Estudios realizados con adultos mayores han demostrado que la eszopiclona es segura para dicha población. Además, tiene una buena tolerancia, disminuye la somnolencia diurna y mejora la calidad de vida;<sup>48</sup> sus efectos se aprecian desde la primera semana de tratamiento y no se evidenció insomnio de rebote si se la suspende.<sup>49</sup>

Aunque el insomnio suele ser una afección crónica, el único fármaco no benzodiazepínico aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el uso sin un límite de tiempo específico ha sido la eszopiclona. Los otros medicamentos no benzodiazepínicos, en cambio, se han aprobado para un uso limitado a 35 días o menos.<sup>2,7</sup>

### Efectos secundarios y riesgos

Al ser más selectivos que las benzodiazepinas y actuar de modo específico sobre la unidad alfa del receptor GABA<sub>A</sub>, los hipnóticos no benzodiazepínicos ostentan menores efectos secundarios, proporcionando un mejor perfil de seguridad.

El riesgo de sedación residual durante el día depende de la dosis y de la eliminación del medicamento. En general, los medicamentos que tienen vida media corta (e.g. zolpidem y zaleplon) no acarrearán esta dificultad. En algunos estudios también se han descrito el insomnio de rebote, el síndrome de abstinencia (tanto a dosis supratrapéuticas como habituales) y el peligro de dependencia, en especial tras un empleo prolongado. Por ello, se recomienda emplear los hipnóticos no benzodiazepínicos a corto plazo, monitoreando su uso a largo plazo. Algunos estudios sugieren también un mayor riesgo de accidentes de tráfico con el consumo de estos fármacos.<sup>2,42</sup>

Existen varios estudios clínicos que evalúan la eficacia del zolpidem utilizado de forma intermitente frente al uso diario. Aunque en la mayoría de los estudios se consigue una efectividad estadísticamente significativa frente al placebo con la forma de administración intermitente, el tratamiento diario muestra mayor eficacia. Sin embargo,

los resultados obtenidos sugieren una favorable relación beneficio-riesgo para el tratamiento discontinuo.<sup>43,44</sup>

## OTROS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

### RAMELTEON

El Ramelteon es un agonista selectivo del receptor de melatonina (MT1 y MT2), y cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento del insomnio de conciliación. Tiene la ventaja de no producir un efecto sedante directo, por cuanto actúa sobre los mecanismos regulatorios del sueño a nivel del núcleo supraquiasmático. El uso de Ramelteon no se ha visto asociado al abuso del medicamento, ni su suspensión al insomnio de rebote.<sup>52</sup> Estudios en adultos mayores han demostrado un buen perfil de seguridad: no se relaciona con inestabilidad para la marcha, alteraciones motoras ni alteraciones cognoscitivas.<sup>56</sup>

### ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos con un perfil sedante son los tricíclicos (doxepina, trimipramina y amitriptilina), la trazodona y la mirtazapina.

#### Tricíclicos

Su acción sedante parece asociarse con los efectos antihistamínicos y, posiblemente, con los efectos antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1. La eficacia hipnótica y clínica de la amitriptilina para el insomnio primario no han sido investigadas. Los datos de efectividad disponibles para estos fármacos son para pacientes con alguna enfermedad psiquiátrica (principalmente depresión) y quejas de insomnio. No hay evidencia para apoyar su uso en el insomnio agudo y crónico.<sup>2,45,46</sup>

#### Trazodona

Este fue el primer medicamento antidepresivo con acción comprobada sobre la sinapsis serotoninérgica. Su acción sedante se relaciona con el antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y, posiblemente, de los alfa-adrenérgicos. El tratamiento con trazodona es bien tolerado, incluso con su utilización a largo plazo.

Las investigaciones con trazodona surgieron en los años noventa del siglo XX y se mantuvieron durante una década, con la expectativa de que fuera una de las mejores alternativas farmacológicas para el tratamiento del

insomnio.<sup>2</sup> Los resultados de los estudios realizados, especialmente en pacientes con insomnio asociado a depresión, demostraron mejoras clínicas en los parámetros de calidad del sueño y número de despertares nocturnos; empero, los datos referidos a latencia, tiempo total y tiempo despierto después del inicio del sueño resultaron significativos en términos estadísticos.<sup>2,47</sup>

### ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS Y ANTICONVULSIVANTES

Los antipsicóticos que han sido más estudiados para el tratamiento del insomnio han sido los atípicos: olanzapina, quetiapina y risperidona tienen acción sobre receptores H<sub>2</sub>. En dos pequeños estudios se

demonstró mejoría de la cuantía subjetiva del sueño con quetiapina y olanzapina;<sup>2,16,37</sup> sin embargo, dichos estudios resultan insuficientes por sí solos. Asimismo, La evidencia para gabapentina y tiagabina también es insuficiente.<sup>2,16</sup>

### ANTIHISTAMÍNICOS

Aunque los antihistamínicos han sido medicamentos difundidos en razón de sus efectos en el patrón de sueño, se ha visto que estos últimos disminuyen con extrema rapidez y suelen producir somnolencia diurna excesiva, por lo que no se recomienda su uso crónico para el manejo del insomnio.<sup>40</sup>

## REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. 4th ed. American Psychiatric Publications; 2000.
2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1.
3. Morin CM, Espie CA. *Insomnia: A Clinician's Guide to Assessment and Treatment*. 3 ed. Springer; 2003.
4. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005 Nov;28(11):1457-64.
5. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med*. 2003;1:227-47.
6. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30:213-18.
7. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements*. 2005 Jun 13;22(2):1-30.
8. Perlis ML, SMPW. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*, 4th edition. Filadelfia; 2005.
9. Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*. 2002 Aug;40(8):869-93.
10. Healey ES, Kales A, Monroe LJ, Bixler EO, Chamberlin K, Soldatos CR. Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom Med*. 1981 Oct;43(5):439-51.
11. Morin CM. *Insomnio. Asistencia y Tratamiento Psicológico*. Ariel; 2003.
12. Portilla MP. Árbol de decisión: Insomnio. *Psiquiatría y Atención Primaria*. 2002; 3:4-6
13. Sanjuan J. El paciente insomne. *Psiquiatría y Atención Primaria*. 2000;1:6-14.
14. Peraita R. Transient and short term insomnia. En: Billiard M, ed. *Sleep, Physiology and Pathology*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003.
15. Haute Autorité de Santé (HAS). *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire*. SFTG-HAS (Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique). 2006.
16. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:487-504
17. Misra U, Malow BA. Evaluation of Sleep Disturbances in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:15-26.
18. Declercq T, Rogiers R, Habraken H et al. *Insomnie: Recommandation en première ligne de soins. Recommandations de Bonne Pratique*. 2005.
19. Alberta Medical Association. *Clinical Practice Guidelines Working Group. Adult Insomnia: Diagnosis to management*. 2007.
20. Vela Bueno A. Prevención de los trastornos del sueño. *Higiene del sueño*. En: *Sueño y procesos cognitivos*. Ramos Platón MJ (ed). Madrid; 1996.
21. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*. 2006;29:1415-19.
22. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). [Review] [82 refs]. *Sleep*. 2006;29:1398-414.
23. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Sleep and Its Disorders in Older Adults. *Psychiatr Clin N Am*. 2006;29:1077-93.
24. Paniagua MA, Paniagua EW. The Demented Elder with Insomnia. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:69-81.
25. Martínez-Cano H, de Içeta Ibañez de Gauna, Vela-Bueno A et al. DSM-III-R co-morbidity in benzodiazepine dependence. *Addiction*. 1999;94:97-107.



26. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2000;162:225–33.
27. Terzano MG, Parrino L, Bonanni E et al. Insomnia in general practice: a consensus report produced by sleep specialists and primary-care physicians in Italy. *Clin Drug Investig*. 2005;25:745–64.
28. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Bus-to UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005 Nov 19;331(7526):1169.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 77. 2004. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ref Type: Report.
30. Dunder Y, Boland A, Strobl J et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004;8:1–125.
31. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*. 2002;53:39–49.
32. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:534–6.
33. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317:839–43.
34. Murray KL, Miller KM, Pearson DL. Neonatal withdrawal syndrome following in utero exposure to paroxetine, clonazepam and olanzapine. *J Perinatol*. 2007;27:517–8.
35. Garcia-Algar O, Lopez-Vilchez MA, Martin I et al. Confirmation of gestational exposure to alprazolam by analysis of biological matrices in a newborn with neonatal sepsis. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:295–8.
36. Harrison TH, Keating GM. Zolpidem A Review of Its Use in the Management of Insomnia. *CNS Drugs*. 2005;19(1):65–89.
37. Curry TR, Eisenstein RD, Walsh JK. Pharmacologic Management of Insomnia: Past, Present, and Future. *Psychiatr Clin N Am*. 2006;29:871–93.
38. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;64(2):198–209.
39. Flaherty J. Insomnia Among Hospitalized Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:51–67.
40. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for Insomnia. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:93–105.
41. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22:1335–50.
42. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S et al. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med*. 2008;9:818–22.
43. Hajak G, Cluydts R, Declerck A et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:9–17.
44. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(8):1128–37.
45. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amitriptyline vs. lorazepam in the treatment of opiate-withdrawal insomnia: a randomized double-blind study. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97:233–5.
46. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB et al. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 2000;48:75–8.
47. Wallace B, Mendelson MD. A Review of the Evidence for the Efficacy and Safety of Trazodone in Insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):469–76.
48. Scharf M, Erman M, Rosenberg R et al. A 2-week Efficacy and safety study of Eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep*. 2005;28(6):720–7.
49. Ancoli-Israel S, Krystal A, McCall W, et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of Eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep*. 2010;33(2):225–34.
50. Krystal A. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Medicine Reviews*. 2009;13:265–7.
51. Erman M, Zammit G, Rubens R, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):229–34.
52. Neubauer D. A review of ramelteon en el tratamiento de los trastornos del sueño. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4(1):69–79.
53. Rosenberg R, Caron J, Roth T, Amato D. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Medicine*. 2005;6:15–22.
54. Roth T, Walsh J, Krystal A et al. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Medicine*. 2005;:487–95.
55. Snedecor S, Botterman M, Bojke C et al. Cost-effectiveness of eszopiclone for the treatment of adults with primary chronic insomnia. *Sleep*. 2009;32(6):817–24.
56. Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, Peng X. Effect of Ramelteon on Middle-of-the-Night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):34–40.



# Trittico AC®

Trazodona HCl

El mejor aliado para el  
**INSOMNIO ASOCIADO A DEPRESIÓN**

- ❖ **POTENCIA** el efecto antidepresivo al asociarse con ISRS.
- ❖ Restaura la arquitectura normal del sueño.
- ❖ La forma **AC** garantiza:
  - ❖ **Acción C**ontinuada durante la noche.
  - ❖ **M**enos picos plasmáticos de concentración.



TRITTICO AC® 150 mg

**Composición:** Cada tableta de acción controlada birranurada contiene trazodona clorhidrato 150 mg; excipientes c.s. **Dosis:** Según criterio médico. **Vía de administración:** Oral.

**Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad conocida al medicamento, embarazo, lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con problemas

cardiovasculares, epilepsia, insuficiencia hepática o renal; potencia los efectos de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central. **ALMACÉNESE A**

**TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA.** Fabricado por A.C.R. Angelini

Francesco ACRAF. S.p.A. Ancona - Italia. Importado y comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia. Reg. San. No. INVIMA 2010 M-013708 R1.

Para mayor información llame gratis al 01 8000 523339.



Tecnoquímicas

# Isoklon®

Eszopiclona

Un **descanso seguro...**  
...un **sueño reparador**

- Alta pureza de la molécula.
- Acción continuada por 8 horas.
- Alta selectividad.
- Menos efectos secundarios.
- Tableta birranurada que permite una óptima dosificación.



ÚNICO  
aprobado por la  
**FDA**  
para el tratamiento  
del insomnio a  
largo plazo

**Composición:** Cada tableta cubierta birranurada contiene Eszopiclona 3 mg; excipientes c.s. **Posología:** Según indicación médica. **Vía de administración:** Oral. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a la Eszopiclona o a los excipientes de la tableta. Embarazo, lactancia y menores de 18 años. Miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática. Personas que requieran ánimo vigilante. Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC. **Precauciones:** Úsese con precaución en pacientes geriátricos; su uso no debe exceder de 3 semanas. **MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.** Fabricado por Tecnoquímicas S.A., Jamundí - Colombia. Comercializado por Tecnoquímicas S.A., Cali - Colombia. Reg. Sanitario No. INVIMA 2009 M-0009884 Para mayor información llame gratis al 01 8000 523339.



Tecnoquímicas