

Monografía

Isoklon[®]

Eszopiclona

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



Tecnoquímicas

Isoklon®
Eszopiclona



Para uso exclusivo del cuerpo médico.

Un descanso seguro... un sueño reparador

INTRODUCCIÓN	5
NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO	6
Estructura del sueño	6
Ciclos del Sueño	7
Fases del Sueño	7
Sueño REM	8
TRASTORNOS DEL SUEÑO	8
Clasificaciones	8
TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO	10
Benzodiazepinas	11
Mecanismo de acción	12
Hipnóticos "Z"	13
Eszopiclona	14
ISOKLON®	15
Farmacocinética	16
Farmacodinamia	17
Indicaciones y usos	20
Contraindicaciones y advertencias	20
Experiencia clínica	22
Aspectos de seguridad	26
REFERENCIAS	30

Isoklon[®]
Eszopiclona



Un descanso seguro... un sueño reparador

INTRODUCCIÓN

Parafraseando a Ana Lourdes de Hériz Ramón, en su ensayo "Viaje por el sueño en la lexicografía española"¹, la palabra sueño es polisémica, porque se refiere tanto al acto o estado del que duerme como a las imágenes o historias que "vemos" mientras dormimos, a las ganas de dormir, o a las ilusiones imposibles. Nos interesa en este documento, solamente lo referente "al acto o estado del que duerme", o dicho de manera más simple, al prosaico aspecto del sueño como una función fisiológica, propia de algunas especies superiores. Desde ese punto de vista, los conocimientos que tenemos acerca de su neurobiología, han tenido un denodado avance en estas últimas décadas, revelando, que al contrario de lo que se creía históricamente, el sueño no es un estado pasivo en que todas las funciones cerebrales están suspendidas. No, por el contrario, se trata en realidad de un proceso activo, como lo demostró Alfred Loomis, en 1937, con el primer registro electroencefalográfico de una persona bajo sueño.²

Ya desde los más antiguos manuales médicos, se destaca que la privación del sueño puede causar graves trastornos de la salud, y por lo tanto, recomiendan casi sin excepción que en los casos de insomnio, se establezca rápidamente un tratamiento oportuno y eficaz. También desde esas épocas, el tratamiento del insomnio tiene claramente dos vertientes; una farmacológica y otra no farmacológica. Nos interesa la vertiente farmacológica, en la

cual recientemente se han hecho importantes progresos,³ con la introducción en el mercado farmacéutico mundial, de los llamados hipnóticos "Z", sustancias con un mecanismo de acción similar al de las benzodiazepinas, pero con una mayor especificidad por la subunidad alfa₁ del receptor GABA_A. Dentro de este grupo, se encuentra la Eszopiclona, un isómero óptico de la Zopiclona, con una vida media mayor, que le permite tratar tanto el insomnio de conciliación como el de mantenimiento, con una gran seguridad, siendo el primer hipnótico que la FDA autoriza para su uso continuado, más allá de las tres semanas, que sin excepción, había autorizado hasta ese momento, para cualquier hipnótico, incluyendo las primeras sustancias del grupo de los "Z".

Esta monografía describe las propiedades farmacológicas de **Isoklon**[®] (Eszopiclona), la primera sustancia en el mercado farmacéutico colombiano, que tiene como principio activo Eszopiclona. De su lectura, el médico podrá revisar no solo las características de la sustancia, sino el importante respaldo clínico que la rodea, y aprovechar rápidamente, para beneficio de sus pacientes, el avance que significa **Isoklon**[®] en el tratamiento farmacológico del insomnio.



NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO

Entre más evolucionado y complejo es un organismo, más necesidad tiene, que cada ciclo de actividad vaya seguido de un ciclo de reposo, que le permita restablecer la homeostasis de su medio interno, para así encarar de nuevo, otro ciclo de actividad, y perpetuar la vida de la especie. Estos ciclos de actividad y reposo se acoplan a ciclos naturales más universales, como son los de luz/oscuridad, estaciones del año, ciclos de mareas e incluso fases de la luna, dependiendo de aspectos evolutivos de cada especie y el hábitat que ocupan.⁴ Todo indica, aunque todavía tenemos mucho por conocer, que los ciclos de vigilia/sueño aparecen relativamente tarde en la filogenia, porque son una forma más evolucionada y compleja, de los primitivos ciclos de actividad y reposo, con los cuales se superponen casi a la perfección. Además, a diferencia del simple reposo, en el sueño se cumplen importantes funciones de filtración de la información y de fijación de ciertos tipos de memoria. Por eso, el viejo concepto del sueño como un fenómeno aislado, pasivo, donde la actividad cerebral se reduce a la mínima expresión, es obsoleto. En realidad lo que existen son ciclos de vigilia/sueño, y el sueño no es sino una parte de ellos, fundamental pero parte de un todo más complejo.⁵



Estructura del sueño

6

El interés científico por el sueño surge a principios del siglo XX, con la aparición del

libro *Fisiología del sueño*, del francés Henri Piéron en 1913. Pero no fue sino hasta 1937, cuando Loomis realizó los primeros registros electroencefalográficos de personas bajo sueño, donde quedó claro, que este es un proceso activo que se desarrolla en varias fases, que se diferencian entre si, por los cambios en la actividad eléctrica del cerebro. Diez y seis años después, en 1953, Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinsky publican en la revista Science, un artículo titulado “*Sucesión regular durante el sueño de periodos de movimientos oculares y fenómenos concomitantes*”, en el explicaban que al dormir se repiten periodos en los que el sueño es distinto al habitual de ondas lentas, por el contrario, hay una gran actividad cerebral, con rápidos movimientos de los ojos, como si estuvieran siguiendo alguna escena muy vivida, y si el individuo se despierta, recuerda que ha soñado. William Dement, ayudante de Kleitman, bautizó este tipo de sueño con el nombre de REM (por sus siglas en inglés *Rapid Eyes Movement*), mientras que el sueño normal, o sueño de ondas lentas tuvo que conformarse con el apelativo de no REM.

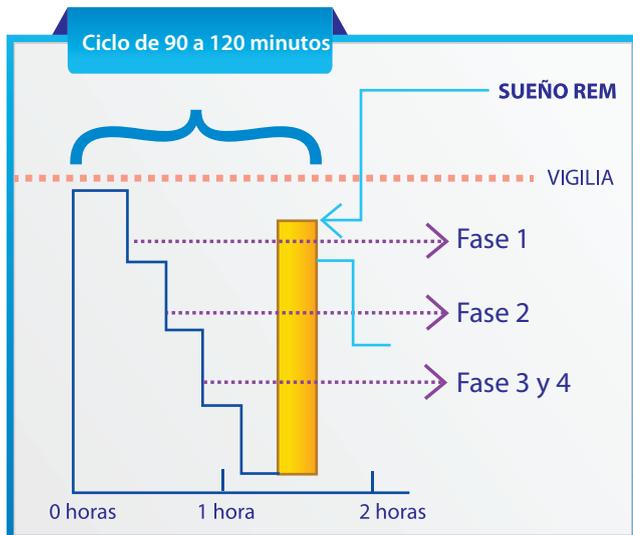
Tenemos pues, dos tipos básicos de registros EEG durante el sueño, el REM y el no REM. Sabemos hoy que estos registros se organizan en unidades discretas denominadas “ciclos de sueño”, con una duración promedio de 90 a 120 minutos, los cuales, con algunas variaciones que describiremos posteriormente, se repiten 6 a 7 veces en la noche, conformando el registro electroencefalográfico general del sueño conocido como polisomnograma.^{6,7}

Un descanso seguro... un sueño reparador

Ciclos del Sueño

Son unidades más o menos uniformes, repetidas durante la noche, de patrones electroencefalográficos y otras variables, las cuales podemos registrar mediante el polisomnograma. Previo a la iniciación del primer ciclo de sueño, hay toda una actividad mediante la cual nos aprestamos socialmente a dormir. Cumplidas estas actividades que pueden ser muy breves o tomar mucho tiempo, finalmente nos disponemos a dormir. Es desde ese momento que debe considerarse el sueño de la noche, entendiendo, que antes de que entremos en el primer ciclo de sueño, transcurren varios minutos, hasta que finalmente perdemos la conciencia de lo que esta pasando a nuestro alrededor y nos quedamos dormidos. Este periodo de latencia o de conciliación del sueño, por demás muy importante, que antecede siempre al primer ciclo de sueño, no debe ser mayor de 30 minutos, aunque en promedio dura sólo 15 min.

Figura 1. Estructura de un ciclo típico de sueño.



los límites establecidos, es lo que se conoce como insomnio de conciliación y es típico de las personas con una alta carga de ansiedad, que además, tienen importantes interferencias en este periodo "social" que antecede al sueño en si.

Fases del Sueño

Fase 1: Se inicia con una desaparición paulatina del ritmo alfa, típico de la vigilia, hasta convertirse en un ritmo de 4 y 7 Hz (ondas theta), que puede estar mezclado por representaciones más breves de otras frecuencias.

Fase 2: Es la fase más larga, los movimientos oculares prácticamente desaparecen y hay una disminución generalizada del tono muscular, el ritmo cardíaco y la presión arterial. Las ondas eléctricas cerebrales se hacen más lentas, y ocasionalmente aparecen ondas delta de mayor voltaje. Es frecuente en esta fase, la aparición de husos sigma (12 a 14 Hz) de corta duración en forma de pico, así como de complejos K, consistentes en ondas trifásicas muy rápidas, de gran voltaje, que se registran en la región del vórtex y en las zonas centroparietales y aparecen con estímulos externos o internos.

Fases 3 y 4: Frecuentemente se describen juntas y se denominan sueño delta o sueño profundo. Se caracteriza por mayor enlentecimiento de la actividad eléctrica, con ondas delta de menos de 5 Hz, y un ligero aumento de voltaje, que llega a ser superior a los 75 microvoltios. La fase 3 presenta estas características por lo



menos en un 20% del trazado, y la fase 4, que es su continuación, las presenta en más del 50%. En una noche de sueño normal, solamente se alcanza una autentica fase 4 en el primero o en los dos primeros ciclos de sueño. Además, esta capacidad de alcanzar la fase 4, va desapareciendo con la edad, al punto de que en mayores de 60 años, es excepcional que se presente. La desaparición temprana de las fases de sueño delta se asocia a un deterioro relativamente importante de las funciones intelectuales superiores y a un proceso de envejecimiento más acelerado.

Sueño REM

Tras 60 a 90 minutos de sueño no REM, aparece en el adulto joven normal, que duerme ocho horas, la fase REM. Dicha fase se caracteriza por un aumento general de la frecuencia y disminución del voltaje, acompañado de descargas ocasionales que se conocen como "en diente de sierra", y aunque el sujeto permanece dormido, se manifiestan movimientos oculares rápidos, que ocasionan artefactos en el registro del EEG. En el sueño REM, es frecuente que se presenten aumentos, a veces marcados, de la actividad cardiaca, la presión arterial y el ritmo respiratorio. Cuando se despierta al sujeto en medio de la fase REM, es frecuente que reporte que estaba soñando, por lo que se considera a esta fase, donde específicamente se da la actividad onírica, aunque también pueden producirse sueños en las otras fases. Mientras que las fases no REM están relacionadas con la recuperación física,

las funciones principales del sueño REM son la recuperación fisiológica de las funciones mentales, como la consolidación de la memoria y la resolución inconsciente de problemas. Individuos normales privados de la fase REM durante algunos días, reportan estados de nerviosismo e irritabilidad, que ceden rápidamente al permitirles recuperar su sueño normal. En estos casos, se produce inicialmente un rebote o "alta presión" de REM, con menor latencia y mayor duración en las primeras noches. En ocasiones, la latencia puede ser tan corta que el REM empieza casi inmediatamente tras la fase 1.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño, especialmente la dificultad para conciliar o mantenerlo por un tiempo adecuado, son altamente prevalentes en la actualidad. Como ha sido tradicional y académico, se han realizado diferentes esfuerzos para clasificarlos, de una manera universal y práctica, que sirva no solo como punto de referencia para todo el quehacer científico que se desarrolla alrededor del sueño, sino para unificar el lenguaje, a veces disperso, que manejan los clínicos que atienden a estos pacientes.

Clasificaciones

Como sucede en muchas áreas de la medicina, no contamos todavía con una clasificación universalmente aceptada.

Actualmente, tres de ellas tienen un uso frecuente: La primera, es la contenida en la

Un descanso seguro... un sueño reparador

International Clasification of Diseases (ICD), patrocinada por la Organización Mundial de la Salud, que en su décima versión, la ICD-10, dedica a los trastornos del sueño un capítulo propio.

La segunda, es la contenida en el *Diagnostic Stadistic Manual of Mental Disease*, de la *American Psyquiatic Association*, más conocido como DSM, que en su cuarta versión (DSM-IV), incluye a los trastornos del sueño como una categoría dentro de las enfermedades mentales. Y la tercera, fue la propuesta por la *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*, en asociación con la *European Sleep Research Society*, (ESRS), *the Japanese Society of Sleep Research*, y la *Latin American Sleep Society ICSD*,⁸ en español, conocida como la clasificación internacional de los trastornos del sueño, de la cual hay dos versiones, pero nos referiremos en este documento a la primera de estas o ICSD-1.

ICD-10: En el apartado G-47 clasifica los trastornos del sueño, distinguiendo entre insomnios, hipersomnias, alteración del ritmo vigilia/sueño, apnea del sueño, narcolepsia, cataplejía, otros trastornos del sueño, como el síndrome de Kleine-Levin, y trastornos del sueño no especificados. En la sección F-51 se introducen los trastornos del sueño no orgánicos, como, sonambulismo, terrores nocturnos y pesadillas, además de un grupo de "otros" y "no-especificados" como, por ejemplo, las alteraciones del sueño de tipo emocional.

DSM-IV-TR: Propuesto por la Asociación Psiquiátrica Americana, es esencialmente

un sistema de clasificación de los trastornos mentales, con el fin de que los clínicos y los investigadores de las ciencias de la salud, puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información sobre ellos. En el punto 4.13 de la clasificación, se consideran los "Trastornos del sueño", como una categoría más de los trastornos mentales, en parte por su asociación con diferentes enfermedades psiquiátricas, más que porque ellos en si, sean trastornos mentales. El DSM-IV-TR está realizado a partir de datos empíricos y con una metodología descriptiva, con el objetivo de mejorar la comunicación entre clínicos de variadas orientaciones, con investigadores diversos. Por esto, no tiene la pretensión de explicar las diversas patologías, ni de proponer líneas de tratamiento farmacológico o psicoterapéutico, como tampoco, de adscribirse a una teoría o corriente específica dentro de la psicología o de la psiquiatría. Divide los trastornos del sueño en cuatro categorías: **1-** Trastornos primarios o disomnias. **2-** Trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental (insomnio e hipersomnias). **3-** Trastorno del sueño debido a una enfermedad médica y **4-** Trastorno del sueño inducido por sustancias.

ICSD-1: Es la primera clasificación de corte internacional y de consenso. En ella se divide a los trastornos del sueño en cuatro grandes grupos o apartados que son: Las disomnias, las parasomnias, las alteraciones asociadas a otras enfermedades y por ultimo una serie de síndromes propuestos. La clasificación es un tanto compleja porque utiliza tres ejes: el



primero sobre el diagnóstico del trastorno, el segundo sobre procedimientos diagnósticos, y el tercero, sobre las enfermedades médicas y psiquiátricas asociadas.¹⁰

Nos interesa destacar, que en la primera división, la de las disomnias, es donde encontramos la mayoría de los diagnósticos, que clínica y sintomáticamente presentan dificultades para la conciliación del sueño, o lo que conocemos mejor como insomnio. Es allí, donde encontrarán aplicación, una serie de fármacos, que de una manera u otra provocan el sueño y que genéricamente se conoce como hipnóticos. La descripción más amplia de ellos, la haremos en el siguiente apartado.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Como es clásico, ortodoxo y académico, todo paciente que consulte porque no puede lograr un sueño adecuado, merece un decidido esfuerzo del médico, para establecer un diagnóstico de certeza, que explique la aparición de dicho síntoma. Solo así, el tratamiento puede dirigirse a la causa básica de su enfermedad, y no limitarse a tratar el síntoma, que puede “escondarse” transitoriamente, pero si la causa no se resuelve, lo más probable es que reaparecerá en el futuro. Como parte del tratamiento, y de acuerdo a parámetros clínicos habitualmente aceptados, muchos trastornos del sueño, aparte de terapia conductual y de otras

manipulaciones medioambientales, requieren la prescripción de fármacos hipnóticos. Para este fin, se han empleado desde la antigüedad, sustancias de todo tipo, al principio de origen vegetal, pero desde hace ya más de ciento cincuenta años, la herbolaria ha sido sustituida por potentes fármacos de síntesis, que inducen y mantienen el sueño con mucha efectividad.

Sustancias históricas: Muchas monografías sobre fármacos hipnóticos, inician su exposición con las primeras sustancias de síntesis que se emplearon para inducir el sueño, como el paraldehído, el hidrato de cloral, el uretano o el sulfonal. De allí se pasa casi sin excepción, a un extenso despliegue de los barbitúricos, sin duda muy importantes a principios del siglo XX, pero hoy, sin ningún tipo de uso clínico, excepto el fenobarbital como antimicrobiano y el pentotal como inductor del sueño en anestesia general.

Dado que estas sustancias son hoy, esencialmente históricas, no las abordaremos en este documento, partiendo en el análisis de los hipnóticos desde las benzodiazepinas, estas si, no solo muy importantes sino de un amplio uso en la actualidad, no solo como hipnóticos, sino también como ansiolíticos, relajantes musculares y en algunos tipos de epilepsia.

Un descanso seguro... un sueño reparador

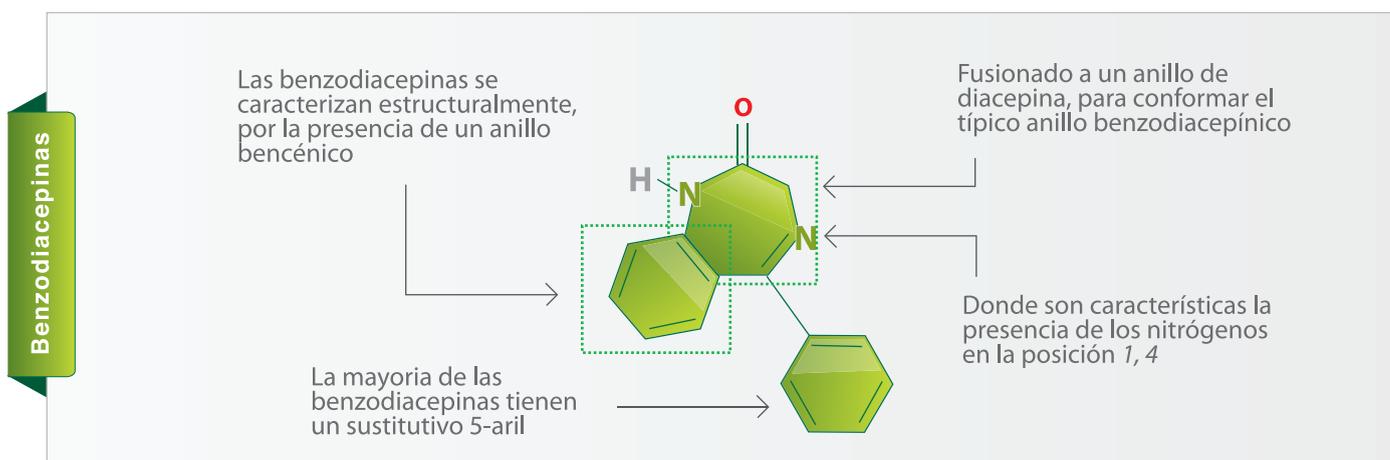
Benzodiazepinas

En 1960, Hoffman-La Roche lanza al mercado farmacéutico mundial el clordiazepóxido, la primera de una serie de sustancias, conocidas genéricamente como benzodiazepinas.

Estos nuevos compuestos se caracterizan por tener una estructura química, completamente diferente a la de los barbitúricos (Figura 2), producir efectos farmacológicos más específicos y tener un perfil de seguridad mayor. Hasta hoy, se han sintetizado más de 200 benzodiazepinas diferentes, algunas con variaciones muy importantes de su estructura como el Alprazolam, considerado como una triazolobenzodiazepina, o el Brotizolam, una tienodiazepina, con marcada acción hipnótica y, aunque todas comparten una serie de acciones farmacológicas básicas y tienen un mecanismo de acción común, difieren en su farmacocinética, especialmente en su vida media, en su fijación a las proteínas plasmáticas y en la presencia de metabolitos activos.

Es clásico aceptar que todas las benzodiazepinas, en mayor o menor proporción comparten cuatro acciones farmacológicas básicas : ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante y relajante del músculo esquelético. Dependiendo de detalles finos de su estructura, las diferentes moléculas tienen más o menos marcada, cada una de estas acciones básicas. Es así, como rápidamente se estableció un grupo de benzodiazepinas con sobresaliente acción hipnótica, otras con marcada acción ansiolítica, y algunas con importante acción anticonvulsivante y relajante muscular. Pero recientemente, ha tomado mucha importancia, el diferenciar las benzodiazepinas o derivados con acción antipánico, de aquellas que no lo presentan, pues solamente las primeras están indicadas en el tratamiento de los estadios iniciales de esta enfermedad, siendo las restantes completamente inútiles. De igual manera, difieren en la especificidad para cada una de sus acciones farmacológicas básicas y en su capacidad para ejercer acción antipánico.

Figura 2. Anillo benzodiazepínico.





La historia de las benzodiazepinas empieza en 1954, en los laboratorios de Hoffman-La Roche de New Jersey, EE.UU. en un programa de investigación dirigido por el Dr. Leo Sternbach, encaminado a encontrar nuevos tranquilizantes sintéticos. Su plan inicial, era explorar una nueva clase de compuestos heterocíclicos, muy poco estudiados hasta ese momento, que incluía las benzheptoxidiazinas, con los cuales él, había trabajado previamente como estudiante de postgrado, veinte años atrás. La investigación se centró sobre los llamados compuestos de tipo 1b ($R = CH_2 Cl$) de los cuales sintetizó más de cuarenta, sin encontrar en ninguno actividad farmacológica, por lo que finalmente, un poco decepcionado, decidió tratar uno de los derivados con metilamina, dando como resultado un derivado amino terciario, inicialmente denominado Ro 5-0690, que ni siquiera envió para posterior análisis. El compuesto fue olvidado hasta 1957, cuando un asistente recién llegado al laboratorio, preguntó al Dr. Sternbach que hacía con ese producto, acordándose de que debía ser enviado a los laboratorios de investigación de Roche para su respectiva evaluación farmacológica. En julio de ese mismo año, recibió del jefe de farmacología Lowell Randall, el siguiente reporte *"the substance has hypnotic, sedative, and antistrychnine effects in mice similar to meprobamate"*. Este compuesto era el clordiazepóxido, el primer derivado sintético, de lo que posteriormente se denominarían benzodiazepinas, que mostraba notable acción hipnótica y sedante, con un perfil de seguridad muy superior al de los barbitúricos.

Mecanismo de acción

Durante los primeros años de uso, se desconocía como actuaban estas sustancias, pero a partir de 1975 con la publicación de una serie de trabajos acerca de la estructura molecular y la clasificación de los receptores de membrana para el GABA, ya en ese entonces reconocido como un ubicuo neurotransmisor inhibitorio del Sistema nervioso central (SNC), quedó claro que las benzodiazepinas potenciaban su acción, aumentando la respuesta del neurotransmisor sobre la conductancia del cloro. Este aumento en la conductancia, hiperpolariza la membrana postsináptica, produciendo en términos genéricos, un efecto depresor sobre diversas estructuras nerviosas.

Eventos adversos: Desafortunadamente el uso masivo y continuado que tuvieron las benzodiazepinas, como clase terapéutica, revelaron una serie de problemas, que inicialmente no fueron percibidos con claridad. El primero y fundamental, es la gran capacidad adictiva que tienen todas ellas sin excepción, lo cual, desencadena un florido síndrome de abstinencia cuando se suspenden, siendo extremadamente compleja su deshabitación. El segundo, es su propiedad de alterar la arquitectura normal del sueño, y producir un lento pero inexorable deterioro de las funciones intelectuales superiores como la capacidad de abstracción, la habilidad para realizar cálculos, la intuición para encadenar secuencias lógicas que lleven a la solución de problemas, y un deterioro marcado de la memoria reciente.

Un descanso seguro... un sueño reparador

Hipnóticos "Z"

Las benzodiazepinas tuvieron un éxito espectacular, en los mercados de la posguerra, ávidos de medicamentos que le permitieran a cualquier ciudadano, deshacerse del más mínimo asomo de ansiedad, que perturbara su nuevo estado de "bienestar y libertades". Esto no pasó desapercibido a los grandes consorcios farmacéuticos, con mucha tradición y experiencia en el campo de los tranquilizantes, como Rhône Poulenc Pharma, quien en 1952 había lanzado al mercado, la Clorpromazina, a la que le siguieron muchos otros tranquilizantes mayores y menores de innegable utilidad clínica. Por eso, la industria farmacéutica se embarcó en un gran programa de investigación de nuevas moléculas.

Tras dieciocho años de estudios y la síntesis de más de 500 derivados de la 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazina, Bardone et al, finalmente presentan, durante el VII Congreso Internacional de Farmacología, celebrado en París en 1978, el RP-27267, denominado Zopiclona. Un año después, en 1979, Duriez et al, reconocen su actividad como hipnótico, confirmada posteriormente por muchos otros estudios, que además de su efectividad, mostraban un perfil de seguridad mucho mejor que el de las benzodiazepinas. En 1986, Rhône Poulenc, que en ese entonces ya pertenecía a Sanofi-Synthelabo, lanza al mercado farmacéutico del viejo mundo, la Zopiclona, con la marca Imovane®. Pero mientras desarrollaban la

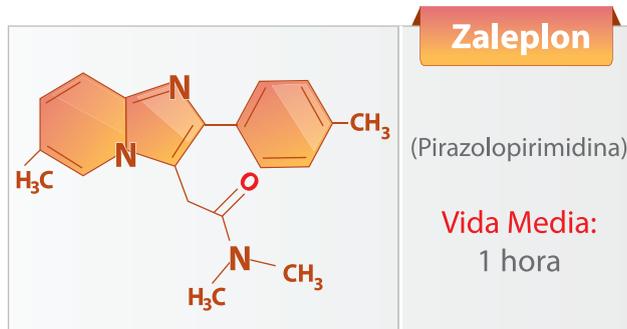
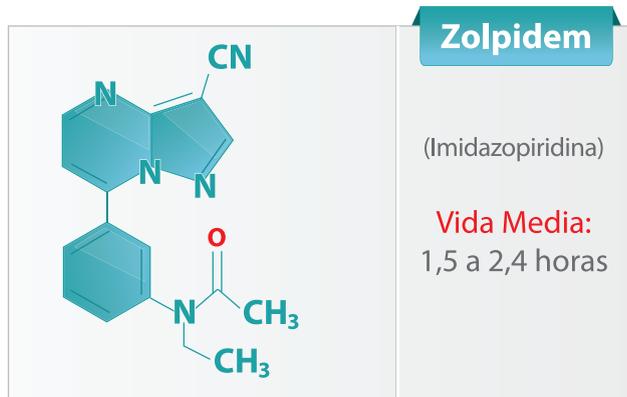
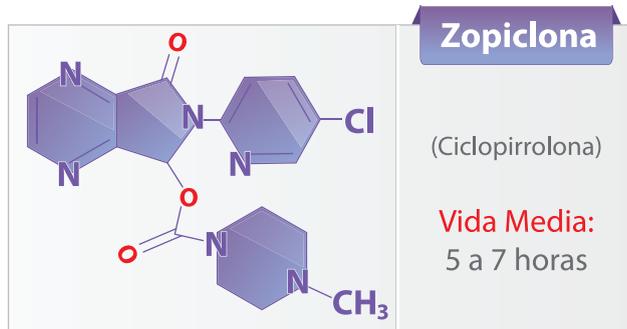
Zopiclona, otro equipo de investigación de Synthelabo, liderado por J.P. Kaplan y P. George, avanzaban por otro camino. Este equipo partiendo de un anillo estructural diferente, sintetizó una serie de 2-fenilo-imidazol [1,2-a] piridino 3-acetamidas, caracterizadas por su gran afinidad por el receptor "benzodiazepínico", nombre que se le daba en ese entonces a lo que hoy conocemos como receptor GABAA. En 1983 obtienen una primera patente para los "Imidazo[1,2-a] pyridine derivatives and their application as pharmaceuticals", y cinco años después, en 1988, en el otro lado del atlántico, American Cyanamid Co, de Pearl River, New York, desarrolla un tercer derivado, el CI 284,846, una pirazolopirimidina con una vida media muy corta, excelente tolerabilidad y prácticamente libre de efectos residuales al día siguiente. En 1999, Wyeth la lanza al mercado farmacéutico mundial, con el nombre comercial de Sonata® (Zaleplon). Desde ese entonces, a todas estas sustancias de tipo pirrolopirazínico, se las conoce coloquialmente con el nombre de hipnóticos "Z".

Estas tres sustancias, aunque se clasifiquen genéricamente como pirrolopirazinas, tienen una estructura química de naturaleza diferente (Figura 3); la Zopiclona es una ciclopirrolona, el Zolpidem una imidazopiridina y el Zaleplon una pirazolopirimidina. Tienen en común una marcada acción hipnótica, con mínimo efecto relajante muscular, ansiolítico y anticonvulsivante. Además, tienen el mismo mecanismo de acción, centrado en la potenciación de la acción del GABA a nivel de su



receptor, un mecanismo muy similar al de las benzodicepinas, pero mucho más específico, pues solamente se une a la subunidad α_1 del receptor GABAA.

Figura 3. Estructura química de los principales hipnóticos "Z".



Su principal diferencia está en su farmacocinética, específicamente en su vida media, pues mientras el Zaleplon tiene una vida media ultracorta, de solamente 1 hora, la Zopiclona tiene una vida media larga de 5 a 7 horas, y el Zolpidem, una intermedia de 1,5 a 2,4 horas. De acuerdo con esto, el Zaleplon es esencialmente un inductor del sueño, mientras que el Zolpidem y la Zopiclona, tienen una acción mixta, inducen el sueño y lo mantienen toda la noche.

En general, la tolerabilidad de los hipnóticos "Z" es buena, mucho mejor que la de las benzodicepinas, tienen menos poder adictivo, dejan menos efectos residuales al día siguiente, pero sobre todo, respetan mucho más la estructura del sueño, todo lo cual las ha llevado a ser de primera elección en el manejo de pacientes ambulatorios.⁹ Sin embargo, ninguna de estas tres sustancias ha recibido la aprobación de la FDA para tratamientos más allá de tres semanas, pues todavía, su nivel de seguridad y tolerabilidad no son suficientes para una indicación a largo plazo.

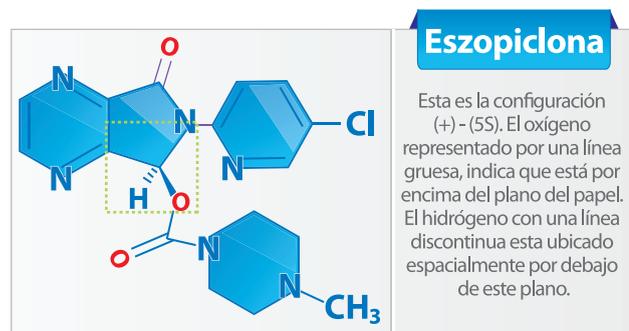
Eszopiclona

La Zopiclona es una sustancia, que tiene en su estructura química, un carbono asimétrico, esto determina que el producto obtenido a través de una síntesis química estándar, sea una mezcla racémica, 50% y 50%, de los dos enantiómeros, que se estructuran alrededor del centro quiral que posee, aunque solo uno de ellos tenga

Un descanso seguro... un sueño reparador

acción farmacológica. Aprovechando esta peculiaridad y otros principios de isomería óptica actualmente muy desarrollados, una compañía americana, Sepracor, domiciliada en Marlborough, Massachussets, EE.UU. aisló, con un alto grado de pureza, el isómero óptico activo de la Zopiclona, denominado genéricamente como Eszopiclona. La Eszopiclona, es por tanto, el enantiómero S (+), aislado y purificado de la Zopiclona racémica (Figura 4). Químicamente corresponde a el (+)-(5S)-6-(5-cloropiridin-2-il)-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-yl4metilpiperazina-1-carboxilato. El termino "R" y "S" se refiere a su configuración de los distintos grupos funcionales, alrededor del centro quiral, según el método de R.S. Cahn, C. Ingold y V. Prelog, que ha sustituido a uno más antiguo, en el cual la configuración de una sustancia, con un centro quiral, se la denominaba "cis" o "trans".

Figura 4. Estructura química de la Eszopiclona.



Estudios preclínicos han demostrado que el S(+)-zopiclona es el único isómero farmacológicamente activo, y el único que se acopla al receptor gabaérgico A (GABA_A), por tanto, el único capaz de producir el efecto

hipnótico característico de la sustancia. Por el contrario, el otro isómero carece de toda actividad terapéutica y se desconoce si puede ejercer algún efecto deletéreo en el organismo.

ISOKLON®

En el 2009, Tecnoquímicas S.A. en su política de constante innovación, hace el primer desarrollo, para Colombia, de una forma farmacéutica de Eszopiclona, con la marca **Isoklon®**. Esta marca, es el primer isómero óptico puro, de los denominados hipnóticos "Z", que se introduce en el mercado farmacéutico colombiano y el primer desarrollo a nivel mundial, de tableta cubierta, doblemente fraccionable, de 3 mg, que sirve para cubrir todas las necesidades de los pacientes, sin tener que recurrir a presentaciones diferentes. Esto, gracias a que las tabletas de **Isoklon®**, tienen dos ranuras ultrasensibles, que permite fraccionarlas sin ninguna dificultad en tres porciones, cada una de 1 mg, o en una porción de 2 mg, quedando otra residual de solamente 1 mg. Esta flexibilidad para su fraccionamiento permite al médico regular la posología, sin tener que cambiar de presentación farmacéutica, lo que evita la confusión en los pacientes o en el personal que los asiste, y por lo tanto el facultativo siempre sabrá, con unas pocas preguntas, como se está dosificando el medicamento. Esta presentación ha sido evaluada mediante el proceso de uniformidad de dosis, certificando que cada porción contiene 1 mg de Eszopiclona.



Se presenta en caja por 7 y 14 tabletas, en blister de aluminio/aluminio, para una mayor protección del producto a la acción de la luz y la humedad.

Farmacocinética

Absorción: La Eszopiclona tiene una rápida absorción por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas ($t_{m\acute{a}x}$), se alcanzan 1 hora después de su administración, lo cual supone, que ya se encuentran concentraciones terapéuticas 30 minutos después de su administración. En adultos sanos, luego de una dosis diaria por espacio de 7 días, no se observa acumulación de la sustancia, y su concentración es proporcional a la dosis, dentro del rango de 1 a 6 mg. En adultos sanos, la administración de Eszopiclona después de una comida con alto contenido graso, no modifica el área bajo la curva (AUC) ni la vida media, pero produce una disminución en la $C_{m\acute{a}x}$ media, del 21%, y retrasa la $t_{m\acute{a}x}$ en 1 hora. (Tabla 1)

Vida media: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 6 horas, lo que garantiza un efecto hipnótico sostenido a lo largo de toda la noche, sin efectos residuales al día siguiente.

Distribución: Se une débilmente a las proteínas plasmáticas (entre un 52% y un 59%), quedando una gran fracción libre, lo que sugiere que la Eszopiclona no se afecta por la unión de otros medicamentos a la fracción proteica del plasma. La relación sangre plasma, es menor de 1, indicando que no hay captación del fármaco por parte de los glóbulos rojos.

Metabolismo: Después de la administración oral, la Eszopiclona se metaboliza en el hígado por oxidación y desmetilación. Participan en su metabolismo la CYP-3A4 y CYP-2E1. La Eszopiclona no inhibe la CYP-450, 1A-2; 2-6; 2-C9; 2-C19; 2D-6; 2-E1; 3^a-4. Sus principales metabolitos son (S)-zopiclona-N-óxido y (S)-N-desmetilzopiclona; el primer metabolito no muestra unión significativa al receptor

Tabla 1.

Parámetros farmacocinéticos de la Eszopiclona				
Parámetros farmacocinéticos	Adultos sanos	Adulto mayor sano (> 65 años)	Efecto prandial (3 mg)*	Pacientes con disfunción hepática (2mg)
Pico de concentración ($t_{m\acute{a}x}$). Horas	1	1	2	1
Eliminación (Vida media $t_{1/2}$). Horas	6	9	6	ND
AUC	ND	Incrementa 41%	Sin cambios	Incrementa apróx. 100%

AUC: Área bajo la curva. **ND:** datos no disponibles.* Luego de una comida con contenido graso.
Modificado de Morin AK Willett K. The Role of Eszopiclone in the treatment of insomnia. Adv Ther. 2009 May;26(5):500-18

Un descanso seguro... un sueño reparador

GABAA, el segundo, se une solo débilmente, con una potencia mucho más baja que la de la Eszopiclona.

Eliminación: Solo el 10% de una dosis oral de Eszopiclona, se elimina en orina como droga madre. Se supone, siguiendo el mismo patrón de eliminación de la Zopiclona racémica, que el otro 75% de la dosis es eliminada por orina, como metabolitos producto de la oxidación y la desmetilación. El 15% restante es eliminado por otras vías aún no determinadas.

Poblaciones Especiales: Dosis terapéuticas de Eszopiclona, en sujetos mayores de 65 años, presentan comparativamente con los de menor edad, un aumento del 41% en el AUC y una eliminación ligeramente prolongada ($t_{1/2}$) de aproximadamente 9 horas. La $C_{m\acute{a}x}$ no se modifica. Esto sugiere que en pacientes mayores de 65 años, la dosis inicial debe ser de solo 1 mg, y no exceder los 2 mg, salvo condiciones muy excepcionales.

Disfunción Hepática: La farmacocinética de dosis de Eszopiclona de 2 mg fue estudiada en voluntarios sanos y pacientes con insuficiencia hepática de leve a severa. A pesar que la dosis se incrementó al doble en pacientes con disfunción hepática severa, respecto a la que recibían los voluntarios sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $t_{m\acute{a}x}$ no cambiaron. No se necesita por tanto, ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o

moderada. La administración en pacientes con insuficiencia hepática severa debe hacerse con precaución y no superar la dosis de 2 mg en la noche.

Disfunción Renal: La farmacocinética de la Eszopiclona fue estudiada en 24 pacientes con disminución de la función renal de moderada y severa. El AUC y $C_{m\acute{a}x}$ fue similar, cuando se compararon demográficamente, los pacientes con insuficiencia renal, con un grupo de control conformado por individuos sanos. De acuerdo con esto, no es necesario un ajuste de la dosis de la Eszopiclona en pacientes con insuficiencia renal, de leve a moderada, pero debe administrarse con precaución en los casos de insuficiencia renal severa, en especial, si la función renal es solo del 10% o menos, de los valores esperados para un individuo sano.

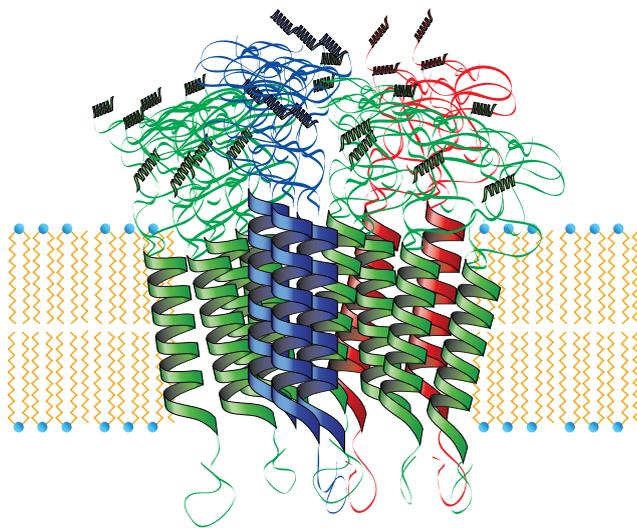
Farmacodinamia

Actualmente, reconocemos tres tipos de receptores GABA, dos ionotrópicos denominados GABAA y GABAC y un tercero, de carácter metabotrópico, denominado receptor GABAB. De los tres, nos interesa el receptor GABAA, pues es este el que se encuentra relacionado con la acción de las benzodiazepinas y los hipnóticos "Z". Su estructura molecular se conoce ahora con más detalle, y se sabe con certeza, que el receptor es en realidad una proteína de membrana, que funciona como un



canal iónico para el paso del ión cloro (Cl⁻) al interior de la neurona.

Figura 5. Estructura del receptor GABA_A

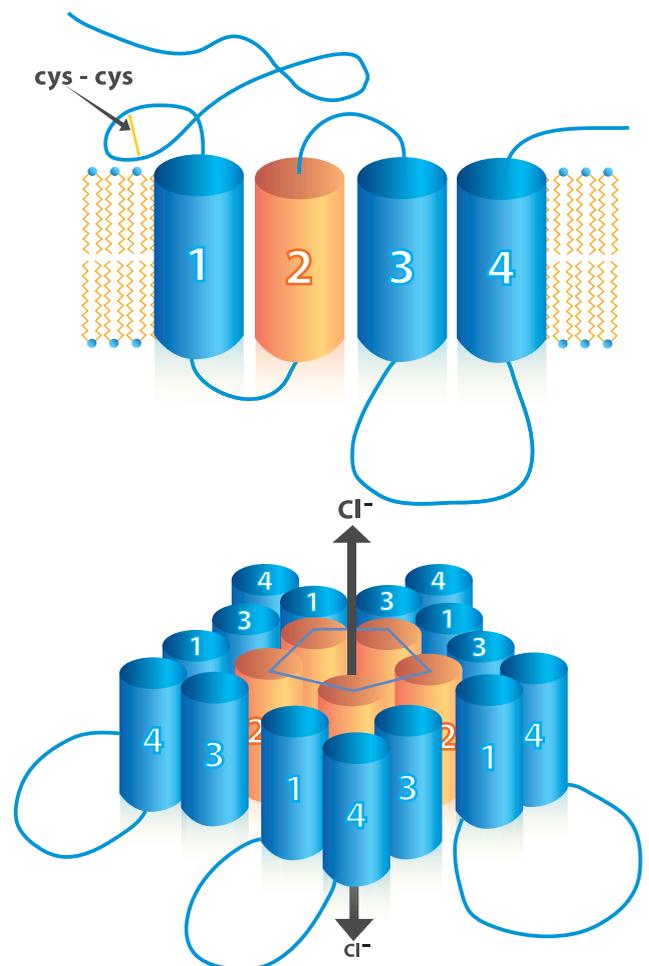


El receptor está compuesto por 5 subunidades que se ensamblan formando en su interior un canal de cloro. Cada subunidad es un péptido con 4 dominios hidrofóbicos transmembranales, de configuración alfa hélice, denominados segmento TM1, TM2, TM3 y TM4, enlazados por una cadena de aminoácidos que tiene un puente de disulfuro, característico de la superfamilia de receptores, conocidos actualmente como receptores de tipo Cys-loop.

Los receptores GABA son miembros de una gran superfamilia de receptores denominados "Cys-loop", que han evolucionado a lo largo de millones de años, y que se encuentran relacionados estructural y funcionalmente. Dichos receptores incluyen los colinérgicos de tipo nicotínico, receptores de glicina y receptores 5HT₃ de serotonina y muchos más.

Las subunidades se ensamblan de tal manera, que los segmentos TM2, se ubican en el centro, para formar el canal de cloro. La resultante, es una compleja estructura proteica, en la cual se encuentra los dominios para la unión del GABA, pero también otros dominios que ligan diversas sustancias (Figura 6), que ejercen una regulación alostérica del receptor, entre las que se destacan las benzodiazepinas y los hipnóticos "Z".

Figura 6. Estructura de las subunidades del receptor gabaérgico.

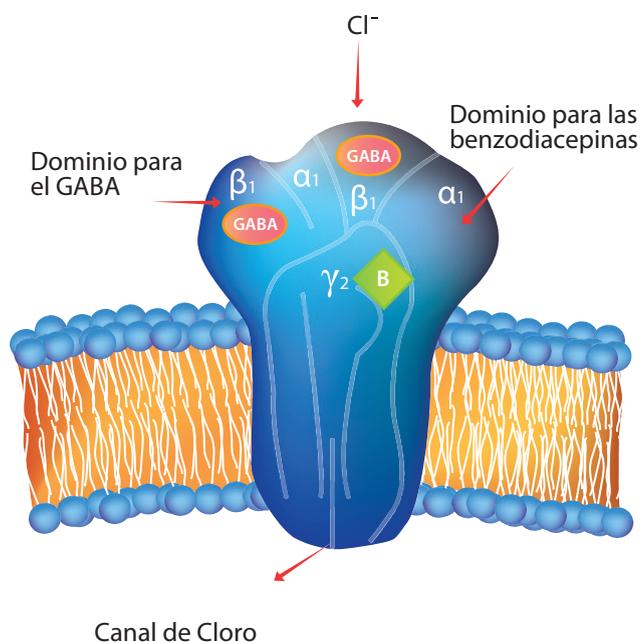


Un descanso seguro... un sueño reparador

Todas las subunidades no son iguales, varían en su secuencia de aminoácidos, dando lugar en la actualidad a 7 tipos diferentes, a saber: alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), épsilon (ϵ), pi (π) y zeta (θ). De cada una de estas subunidades hay varias isoformas; de la subunidad alfa, seis (6), denominadas (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , α_6). De la subunidad beta tres (3); (β_1 , β_2 , β_3). De la subunidad gamma también tres y de las restantes solamente una. Teóricamente existen un importante número de combinaciones para conformar las 5 subunidades del receptor GABA_A, pero a nivel del SNC de los primates, incluyendo al hombre, más del 90% de los receptores están conformados por 2 subunidades alfa (α), 2 subunidades beta (β) y una de tipo gamma (γ), siendo la fórmula más abundante 2 (α_1), 2 (β_2) 1 (γ_2).

Dominio para benzodiazepinas: Estudios finos de biología molecular han permitido establecer, que además del dominio para la unión con el GABA, su agonista natural, los receptores GABA_A tienen otro dominio, ubicado entre las subunidades alfa y gamma, conocido como dominio para las benzodiazepinas, pues este tipo de fármacos, se unen en este punto del receptor para ejercer una regulación alostérica del mismo, consistente en incrementar su conductancia al ión cloruro (Figura 7).

Figura 7. Dominio de unión de las benzodiazepinas al receptor GABA.



Para que las benzodiazepinas se unan al receptor GABA_A debe existir una subunidad alfa y una subunidad gamma. Pero solamente las isoformas (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , α_6) son capaces de ligar las benzodiazepinas. Las isoformas α_4 , α_5 , aunque no representan más allá de 10% de los receptores GABA_A del sistema nervioso central, no ligan benzodiazepinas, sino otra clase de fármacos gabaérgicos como los neuroesteroides y el alcohol.

Dominio de los hipnóticos "Z": Todos los llamados hipnóticos "Z", incluyendo por lo tanto la Eszopiclona, interactúan con el mismo dominio donde lo hacen las benzodiazepinas, pero a diferencia de ellas, lo hacen de manera mucho más selectiva pues solamente se unen a receptores GABA_A que tengan subunidades alfa1 (α_1), en contraste con las benzodiazepinas,



que se unen a varios tipos de subunidades alfa, por lo tanto son menos selectivas. Hoy sabemos con certeza, que el dominio de unión es el mismo y que los hipnóticos "Z" ejercen también, una regulación alostérica que aumenta la conductancia al cloro. Pero la manera como se unen y los aminoácidos específicos que interactúan en dicha unión, son diferentes a los de las benzodiazepinas, por eso deben considerarse como hipnóticos diferentes y mucho más selectivos, lo que explica su mejor tolerabilidad, su menor frecuencia de efectos adversos y su mínima capacidad de adicción.

Indicaciones y usos

Isoklon® está indicado como terapia coadyuvante en diversas situaciones clínicas donde se presente el insomnio como síntoma, independientemente del tratamiento básico de la causa que lo haya originado. Debido a su vida media larga, **Isoklon®** es efectivo, no solamente en la variedad clínica de insomnio de iniciación, sino también en los casos de insomnio de mantenimiento o cuadros mixtos.

Posología: La dosis de **Isoklon®** debe individualizarse para cada paciente. En adultos jóvenes, se recomienda iniciar con 2 mg, inmediatamente antes de acostarse, pero la cantidad puede ser solo 1 mg, y luego aumentarla, según la respuesta clínica del paciente. La mayoría de los pacientes responden bien a la dosis de 2 mg, pero eventualmente hay pacientes que necesitan

más, en cuyo caso puede incrementarse la dosis a 3 mg. No se recomienda sobrepasar esta dosis, pues en general, el incremento de la efectividad es muy marginal, pero los efectos secundarios si aumentan sustancialmente. La dosis inicial recomendada de **Isoklon®** para pacientes mayores es de 1 mg, inmediatamente antes de acostarse. En estos pacientes, la dosis puede aumentarse a 2 mg según respuesta clínica, pero no debe sobrepasarse esta dosis, pues los pacientes mayores excepcionalmente necesitan dosis mayores y son muy sensibles a los posibles efectos secundarios.

Contraindicaciones y advertencias

Contraindicaciones: 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.

Precauciones: **Isoklon®** debe administrarse inmediatamente antes de acostarse. Tomar un hipnótico mientras todavía se deambula, puede resultar en dificultades en la coordinación, vértigo y/o mareos, que predisponen a un accidente casero. Los pacientes que reciben **Isoklon®** deben ser advertidos sobre realizar tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora compleja, como manejo de maquinarias o conducción de vehículos, después de tomar el fármaco. Esta advertencia debe extenderse a la dificultad potencial de la realización de dichas actividades el día posterior a la administración del fármaco.

Un descanso seguro... un sueño reparador

Uso en pacientes debilitados: Debido a que este tipo de pacientes puede tener una sensibilidad inusual a los fármacos hipnóticos, debe actuarse con precaución en el tratamiento de esta población. Por lo tanto, se recomienda que la dosis inicial de **Isoklon**[®] sea de 1 mg, y que en lo posible, se limite el tratamiento a la duración estrictamente necesaria.

Uso en pacientes con otras enfermedades concomitantes: **Isoklon**[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. Un estudio realizado en voluntarios sanos no reveló efectos depresores respiratorios en dosis 2,5 veces superiores (7 mg) a la dosis de Eszopiclona recomendada. Sin embargo, se recomienda precaución si se prescribe **Isoklon**[®] a pacientes con función respiratoria severamente comprometida.

Uso en pacientes con depresión: Los fármacos hipnóticos deben administrarse con mucha precaución en pacientes primariamente deprimidos, pues no solamente se puede presentar empeoramiento de la depresión y manifestarse tendencias suicidas, sino que la sobredosificación intencional, es más común en este grupo de pacientes; sin embargo, dos estudios realizados con Eszopiclona en pacientes deprimidos, que recibían antidepresivos, como Escitalopram¹¹ y Fluoxetina,¹² mostraron una excelente tolerabilidad de la Eszopiclona y una significativa mejoría en diversos parámetros del sueño.

Advertencias: Debido a que los trastornos del sueño pueden ser manifestaciones de un

trastorno físico y/o psiquiátrico subyacente, el tratamiento sintomático del insomnio sólo debe iniciarse después de una evaluación minuciosa del paciente, donde se haya podido establecer cual es la causa de este trastorno. El empeoramiento del insomnio o la aparición de anomalías en el pensamiento o en la conducta, puede ser consecuencia de un trastorno psiquiátrico o físico no reconocido. Por eso, la aparición de cualquier nuevo signo o síntoma requiere de evaluación minuciosa e inmediata del paciente. Se ha informado de una variedad de cambios anormales de pensamiento y de conducta en relación con el uso de hipnóticos. Algunos de estos cambios pueden estar caracterizados por una inhibición disminuida de la conducta socialmente aceptable, por ejemplo, agresividad o extroversión, similares a las producidas por el alcohol y otros depresores del SNC. Otros cambios informados incluyen conducta extraña, agitación, alucinaciones y despersonalización. Impredeciblemente pueden ocurrir amnesia y otros síntomas neuropsiquiátricos. Después de la disminución rápida de la dosis o del retiro abrupto del hipnótico, se han informado signos y síntomas similares a aquellos asociados con el retiro de otros fármacos depresores del SNC. La Eszopiclona, como otros hipnóticos, presenta efectos depresores del SNC y puede producir efectos aditivos depresores al coadministrarse con otros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, alcohol u otros fármacos que producen, por sí solos, depresión del SNC. Por lo tanto, **Isoklon**[®] no



debe ingerirse con alcohol y puede resultar necesario ajustar la dosis cuando se administra con otros agentes depresores del SNC, debido a los efectos potencialmente aditivos.

Interacciones Medicamentosas: El CYP-3A4 es un sustrato importante para la eliminación de la Eszopiclona. Por lo tanto, fármacos que interactúan con dichas isoenzimas, alteran los parámetros farmacocinéticos de la sustancia. Este es el caso del Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP-3A4, que cuando se administra concomitante con Eszopiclona aumenta el área bajo la curva (AUC) de esta última sustancia 2,2 veces, lo mismo que su $C_{máx}$ y su $t_{1/2}$, que se incrementan 1,4 y 1,3 veces respectivamente. Se debería esperar que otros inhibidores potentes de CYP-3A4 como Itraconazol, Claritromicina, Nefazodona, Troleandomicina, Ritonavir o Nelfinavir, tuvieran un efecto similar. Por el contrario, fármacos que inducen el CYP-3A4 como la Rifampicina, deberían disminuir el AUC de la Eszopiclona, de manera similar, a como lo hace con la Zopiclona racémica, cuya AUC disminuye un 80% con el uso concomitante de Rifampicina. La administración concomitante de Eszopiclona y Olanzapina produjo una disminución en el puntaje del DSST (medida objetiva de funcionamiento psicomotor usada para evaluar la sedación residual).



Experiencia clínica

22

Adultos y adultos mayores: La experiencia clínica con Eszopiclona, en el tratamiento del

insomnio se remonta al año 2003, cuando Krystal et al publican en la revista *Sleep* un artículo,¹³ informando los resultados obtenidos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual se suministró, a un grupo de adultos con insomnio crónico, 3 mg de Eszopiclona todas las noches, durante 6 meses. La muestra total fue de 791 pacientes de los cuales 593 recibieron 3 mg de Eszopiclona todas las noches, mientras otro grupo recibió placebo. El rango de edad estuvo entre 21 a 69 años. Todos los pacientes admitidos en el estudio cumplían los criterios del DSM-IV para insomnio primario, es decir; reportaban menos de 6,5 horas de sueño por noche y una latencia para conciliar el sueño mayor de 30 minutos, por lo menos un mes seguido, antes de ser admitidos en el estudio. Todos los pacientes fueron ambulatorios y recibieron una visita mensual de control. Los desenlaces primarios evaluados fueron; latencia del sueño, tiempo total de sueño (TST por sus siglas en inglés, *Total Sleep Time*), número de despertares, duración del despertar después de haber conciliado el sueño (WASO, por sus iniciales en Inglés, *Wake Time After Sleep Onset*) y calidad del sueño, expresada como estado de alerta el día siguiente, capacidad para trabajar y sensación de haber descansado. Desde la primera semana de tratamiento, el grupo de pacientes que recibió 3 mg de Eszopiclona en la noche mejoró de manera estadísticamente significativa, respecto al placebo.

El efecto hipnótico de Eszopiclona se ha evaluado en distintos estudios. Rosenberg y colaboradores evaluaron en un grupo de

Un descanso seguro... un sueño reparador

436 voluntarios sanos, mediante diversos parámetros, el efecto hipnótico de la Eszopiclona en un modelo de insomnio transitorio.¹⁴ Se consideró como desenlace primario del estudio, la latencia de sueño (SL, por sus siglas en inglés) definida como el tiempo desde que se apagaban las luces de la habitación hasta completar 10 minutos de sueño, y fue valorada mediante polisomnograma. La latencia del sueño fue significativamente menor en el grupo que recibió Eszopiclona 2 y 3 mg frente a placebo ($p < 0.0001$). También se midieron WASO y eficiencia de sueño, estos también fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron Eszopiclona 2 y 3 mg frente a placebo ($p < 0.05$). La arquitectura del sueño (medida por porcentajes de tiempo en estadios 1; 2; 3; 4 y sueño REM) no fue afectada en pacientes que recibieron Eszopiclona 1 mg; 2 mg; ó 3 mg (Tabla 2)

En el estudio de Zammit y colaboradores,¹⁵ se evaluaron los efectos del tratamiento de Eszopiclona durante 6 semanas sobre el sueño nocturno en el tratamiento del insomnio, además del insomnio de rebote y desarrollo de tolerancia. La muestra total incluyó 308 pacientes con insomnio primario crónico moderado. Los sujetos fueron aleatorizados a alguno de los tres grupos de tratamiento: placebo, Eszopiclona 2 mg o Eszopiclona 3 mg. El período de tratamiento de 44 noches, incluyó 4 noches en el laboratorio de sueño. En la primera noche se administró placebo de forma ciega y se registró y cuantificó las variables del sueño. La segunda noche (doble ciego) se utilizó para analizar efectividad a corto plazo, la noche 15 se usó para determinar la eficacia a mediano plazo y la noche 29 para analizar la efectividad a largo plazo. Los pacientes fueron evaluados dos noches adicionales (noches 45 y 46 de tratamiento)

Tabla 2

Eszopiclona - Efecto hipnótico				
Dosis (mg)[No. de voluntarios]	SL (min.)	WASO (min.)	ND	SE (%)
Esz 1 [47]	9,5	23*	6	72*
Esz 2 [97]	6,5***	26*	5	71*
Esz 3 [98]	5,5***	20*	4**	79*
PI [98]	12,5	36	6	61

SL (Sleep Latency) = Tiempo desde que se apagaban las luces hasta completar 10 minutos de sueño.
WASO = Duración del despertar después de haber conciliado el sueño
ND = # de despertares. Despertares de > 1 minuto de duración luego de haber conciliado el sueño.
SE (Sleep Efficiency) = eficiencia del sueño, relación del tiempo total de sueño frente al tiempo total en cama, expresado en porcentaje.
* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,005$ *** = $p < 0,0001$
Modificado de Rosenberg et al. An assessment of the efficacy and safety of Eszopiclona in the treatment of transient insomnia in healthy adults.



en el laboratorio de sueño, para determinar la incidencia de insomnio de rebote. La latencia de la fase 2 del sueño mostró una disminución significativa con Eszopiclona, comparada con placebo. La evaluación de la continuidad del sueño mostró, una significativa disminución en el WASO para la dosis de 3 mg y un aumento de la eficiencia del sueño después de 2 y 3 mg. No se observó tolerancia después del tratamiento con 3 mg de Eszopiclona. Los efectos adversos que se reportaron con mas frecuencia fueron el sabor amargo y la somnolencia.

Scharf y colaboradores¹⁶ evaluaron los efectos de la administración de Eszopiclona en adultos mayores con insomnio primario por un período de 2 semanas, mediante un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado

con placebo. La edad de los pacientes oscilaron entre 65 y 86 años, y cumplían con los criterios DSM-IV para insomnio primario. El tamaño de muestra final fue de 231 pacientes a los que se les administró placebo o Eszopiclona 1 mg ó 2 mg, todas las noches durante 2 semanas. El tratamiento con Eszopiclona 2 mg fue efectivo en reducir la latencia en el inicio del sueño y el WASO, mientras que el TST aumentó y la calidad de sueño, su profundidad, el estado de alerta durante el día y la calidad de vida mejoraron frente a placebo. El número de despertares por noche no fue significativamente diferente del placebo durante el período doble ciego. La eficacia de Eszopiclona 1 mg fue limitada en cuanto a la reducción de la latencia en el inicio del sueño. Cuatro efectos adversos fueron reportados frecuentemente en el tratamiento

Tabla 3.

Eficacia hipnótica de Eszopiclona frente a placebo										
Referencia [Tiempo]	Dosis (mg)	Nº de pacientes	SL (min.)		WASO (min.)		Número de despertares(#)		TTS(min.)	
			LB	Resultado	LB	Resultado	LB	Resultado	LB	Resultado
Adultos (21 a 65 años)										
Kristal ¹³	Esz 3 mg	593	91	47***	83	44**	3,2	1,9***	302	378***
[6 meses]	PI	195	96	63	71	48	3,5	2,6	304	339
Walsh ²⁴	Esz 3 mg	550	77	39***	48	24***	2,5	1,7*	309	391
[6 meses]	PI	280	83	59	51	41	2,4	2	300	346
Zammit ¹⁵	Esz 2 mg	104	40	23***	59	45	7,7	6,6	NR	382*
[44 días]	Esz 3 mg	105	43	18***	51	38**	6,9	6,2	NR	412***
	PI	99	38	33	57	50	7,2	6,6	NR	364
Adultos mayores (64 a 86 años)										
McCall ¹⁷	Esz 3 mg	136	53	19***	109	84*	9,9	9,1	324	381***
[2 semanas]	PI	128	58	41	106	94	10	9,5	324	352
Scharf ¹⁶	Esz 1 mg	72	88	54*	110	73	2,7	2	294	350
[2 semanas]	Esz 2 mg	79	119	50**	97	59*	2,4	1,7	285	372
	PI	80	132	86	68	74	2,2	1,9	286	328

PL = Placebo. LB = Línea de Base. NR = No Reportado. SL (Sleep Latency) = Tiempo desde que se apagaban las luces hasta completar 10 minutos de sueño.
TTS = Tiempo Total de Sueño. WASO= Duración del despertar después de haber conciliado el sueño

*= p < 0,05 **= p < 0,005 *** = p < 0,0001
Modificado de Hair PJ, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: A review of its use in the treatment of insomnia.18

Un descanso seguro... un sueño reparador

con Eszopiclona 1 mg y 2 mg: dolor de cabeza, gusto desagradable, somnolencia y dispepsia. No se observó tolerancia durante el estudio.

McCall y colaboradores¹⁷ realizaron un estudio que incluyó 255 pacientes que recibieron Eszopiclona 2 mg o placebo durante 2 semanas. La eficacia fue evaluada por medio de la polisomnografía y los reportes de los pacientes. Los pacientes fueron evaluados en el laboratorio de sueño durante las noches 1; 2; 13 y 14. La administración de Eszopiclona redujo significativamente la latencia de inicio del sueño y el WASO, mientras que el TST y la eficiencia del sueño mostró incrementos significativos. Eszopiclona aumenta la fase 2 del sueño, mientras que la fase 1, fase 3 y 4, y sueño REM no se modifican significativamente. En la Tabla 3 se resumen los principales

parámetros hipnóticos, valorados en diversos estudios clínicos utilizando Eszopiclona.

Efecto sobre la arquitectura del sueño: La duración del estadio 2 de sueño se incrementa significativamente en pacientes tratados con Eszopiclona, frente a placebo en dos estudios clínicos.^{15 17} La media del tiempo de sueño en fase 2 en pacientes que recibían Eszopiclona 2 mg, Eszopiclona 3 mg frente a placebo fue de 244 y 252 minutos frente a 219 minutos ($p < 0.05$).

Efecto sobre el insomnio asociado a otras patologías: se han evaluado en diversos ensayos clínicos, pacientes con insomnio que padecen de otras patologías como ansiedad generalizada, depresión, alteraciones del periodo perimenopáusico, con muy buenos resultados (Tabla 4).

Tabla 4.

Eficacia hipnótica de Eszopiclona en pacientes con otras patologías										
Referencia	Edad (años)	Tiempo de Tratamiento (semanas)	Dosis	No. de pacientes	LS (min.)		WASO (min.)		TTS(min.)	
					LB	Resultado	LB	Resultado	LB	Resultado
Depresión										
Fava ¹⁹	21-26	8	Esz 3mg + Flu	269	125	30	77	9**	254	405***
			PI + Flu	274	130	48	73	27	242	360
Trastornos de ansiedad generalizada										
Pollack ¹¹	40 (media)	8	Esz 3mg + Esc	294	63	(-)25***	44	13**	337	61***
			PI + Esc	301	67	(-)11	44	19	337	35
Periodo perimenopáusico										
Soares ²⁰	40 - 60	4	Esz 3 mg	201	63	28**	62	16**	334	411**
			PI	209	60	38	55	29	334	37
Artritis reumatoide										
Roth ²¹	25 - 60	4	Esz 3 mg	77	64	22**	58	14**	331	399*
			PI	76	54	34	55	27	350	380

PL = Placebo. Flu = Fluoxetina. Esc = Escitalopram. LB = Línea de Base. LS (Sleep Latency) = Latencia de Sueño. WASO = Duración del despertar después de haber conciliado el sueño. TTS = Tiempo Total de Sueño.

*= p < 0,05 **= p < 0,005 ***= p < 0,0001

Modificado de Hair PI, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclona: a review of its use in the treatment of insomnia.¹⁸



La evaluación de la arquitectura del sueño en algunos pacientes deprimidos muestra que la fase 1 del sueño y el sueño REM están aumentados, mientras que la fase 3 y 4 del sueño y la latencia de inicio del REM están disminuidos. Aunque el insomnio relacionado con la depresión puede ser tratado con medicamentos antidepresivos, no siempre es adecuado, debido a que pueden aparecer efectos estimulantes de los antidepresivos durante el tratamiento. Esto es particularmente cierto con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los cuales se comportan como un antidepresivo “activador”, de acuerdo a los estudios electroencefalográficos. La administración aguda o subcrónica de los ISRS a pacientes con depresión mayor, prolonga la latencia de inicio de sueño, incrementa el número de despertares en la fase 1 del sueño y reduce el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño. Evaluaciones subjetivas indican que la interrupción de la continuidad del sueño es más pronunciada después de la administración de fluoxetina comparada con la de otros ISRS.

Aspectos de seguridad

Los principales aspectos de seguridad preclínica de la sustancia derivados de estudios de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y efectos que puede tener sobre el embarazo o en mujeres en periodo de lactancia, son los siguientes:

Carcinogénesis: En un estudio sobre carcinogenicidad en ratas Sprague-Dawley en

las cuales se administró Eszopiclona por sonda oral, no se observó aumento en la incidencia de tumores. Sin embargo, en un estudio realizado en ratas Sprague-Dawley donde se administró Zopiclona racémica a la dieta y se alcanzaron niveles plasmáticos de Eszopiclona mayores a los alcanzados en el estudio antes mencionado, se observó un aumento de adenocarcinomas mamarios en las hembras y un aumento de adenomas y carcinomas foliculares de tiroides en los machos. Se estima que los niveles plasmáticos de Eszopiclona con esta dosis fueron 150 veces más (para hembras) y 70 veces más (para machos) que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Se desconoce el mecanismo por el cual aumentan los adenocarcinomas mamarios, pero se cree, que el aumento en los tumores tiroideos se debe a los niveles aumentados de TSH, secundario a un aumento del metabolismo de las hormonas tiroideas circulantes.

En un estudio sobre carcinogenicidad en ratones B6C3F1 donde se agregó Zopiclona racémica a la dieta, se observó un aumento en los carcinomas y adenomas pulmonares y un aumento en los fibromas y adenomas de la piel con la dosis más alta. Se estima que los niveles plasmáticos de Eszopiclona con esta dosis fueron 8 veces superiores en las hembras y 20 en los machos que la DMRH. Los tumores dérmicos se debieron a las lesiones de la piel inducidos por conducta agresiva, un mecanismo que no es relevante en humanos. La Eszopiclona no aumentó los tumores en un bioensayo con ratones transgénicos p53, con dosis orales de hasta 300 mg/kg/día.

Un descanso seguro... un sueño reparador

Mutagénesis: La Eszopiclona resultó positiva en un ensayo de aberración cromosómica en linfoma de ratón y produjo una respuesta ambigua en el ensayo de aberración cromosómica en la célula de ovario de hámster chino. No resultó mutagénica o clastogénica en el ensayo Ames de mutación genética en bacterias, en un ensayo de síntesis de ADN no programado o en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón. La Zopiclona (S)-N-desmetil, un metabolito de la Eszopiclona, resultó positiva en los ensayos de aberración cromosómica de linfocito humano y de células de ovario de hámster chino, pero resultó negativa en el ensayo de mutación bacteriana Ames, en un ensayo *in vitro* de ADN posmarcado con ³²P y en un ensayo de aberración cromosómica y de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo*.

Teratogénesis: La Eszopiclona administrada por sonda oral a ratas y conejas embarazadas durante el período de organogénesis no mostró evidencia de teratogenicidad hasta las dosis más altas analizadas (dosis de 100 a 800 veces más altas que la DMRH sobre una base de mg/m²). En la rata, se observaron reducciones leves en el peso del feto y evidencia de retraso en el desarrollo, con dosis tóxicas para la madre. También se administró Eszopiclona por sonda oral a ratas a lo largo del embarazo y de la lactancia en dosis de hasta 180 mg/kg/día. En todas las dosis, se observaron pérdidas post-implantación, disminución en el peso y sobrevida de la cría después del parto y respuesta de sobresalto aumentada.

Fertilidad: Cuando se administró Eszopiclona por sonda oral a ratas machos, en dosis de 45 mg/kg/día, por un periodo de 4 semanas, antes de apareamiento, y a las ratas hembras en dosis de hasta 180 mg/kg/día, 2 semanas antes de aparearse, hasta el día 7 de embarazo, disminuyó la fertilidad, probablemente debido a efectos tanto en los machos como en las hembras. Otros efectos incluyeron pérdida de la preimplantación, ciclos anormales y disminuciones en el número y motilidad de espermatozoides, así como anomalías morfológicas de los mismos.

Embarazo y lactancia: No existen estudios adecuados y bien controlados con Eszopiclona en mujeres embarazadas. La Eszopiclona sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo que corre el feto. La Eszopiclona no presenta un uso establecido para el trabajo de parto y el parto. Se desconoce si la Eszopiclona se elimina en leche materna. Debido a que muchos fármacos se eliminan en leche materna, **Isoklon®** debe administrarse con precaución en mujeres que se encuentran en periodo de lactancia.

Eventos adversos: En un estudio a largo plazo, de 6 meses de duración¹³ realizado en pacientes adultos con insomnio, el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y el 12,8 % de los pacientes que recibieron 3 mg de Eszopiclona suspendieron el tratamiento debido algún evento adverso. La incidencia de los eventos adversos emergentes de un estudio de fase III controlado contra placebo¹⁵ donde se



utilizaron dosis de 2 ó 3 mg de Eszopiclona en adultos, y la incidencia de eventos adversos, del tratamiento con Eszopiclona, en adultos con edad entre 65-86 años en un estudio clínico controlado con placebo, en dosis de 1 ó 2 mg de Eszopiclona,¹³ se muestra en la Tabla 5.

Las cifras citadas brindan al médico una base para estimar los aportes relativos de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la tasa de incidencia de eventos adversos en la población estudiada.

Tabla 5.

Evento Adverso	Incidencia (%) de eventos adversos con Eszopiclona reportados en ≥ 5% de los pacientes en Estudios clínicos.					
	Adultos (% incidencia)*			Adulto mayor (%incidencia)#		
	PI (n=99)	Esz 2 mg (n=104)	Esz 3 mg (n=105)	PI (n=208)	Esz 1 mg (n=72)	Esz 2 mg (n=215)
Corporal						
Cefalea	13	21	17	14	15	13
Infecciones Virales	1	3	3	ND	ND	ND
Daño accidental	ND	ND	ND	1	0	3
Dolor	ND	ND	ND	2	4	5
Sistema Digestivo						
Boca Seca	3	5	7	2	3	7
Dispepsia	4	4	5	2	6	2
Náuseas	4	5	4	ND	ND	ND
Vómitos	1	3	0	ND	ND	ND
Diarrea	ND	ND	ND	2	4	2
Sistema Nervioso						
Ansiedad	0	3	1	ND	ND	ND
Confusión	0	0	3	ND	ND	ND
Depresión	0	4	1	ND	ND	ND
Vértigo	4	5	7	2	1	6
Alucinaciones	0	1	3	ND	ND	ND
Libido Disminuida	0	0	3	ND	ND	ND
Nerviosismo	3	5	0	1	0	2
Somnolencia	3	10	8	ND	ND	ND
Sueños anormales	ND	ND	ND	0	3	1
Neuralgia	ND	ND	ND	0	3	0
Sistema Respiratorio						
Infección	3	5	10	ND	ND	ND
Piel y Apéndices						
Prurito	ND	ND	ND	1	4	1
Rash	1	3	4	ND	ND	ND
Sentidos Especiales						
Sabor desagradable	3	17	34	0	8	12
Sistema Urogenital						
Dismenorrea	0	3	0	ND	ND	ND
Ginecomastia	0	3	0	ND	ND	ND
Infecciones	ND	ND	ND	0	3	0

PI: placebo ESZ; Eszopiclona. * Ensayo clínico de 6 semanas controlado con placebo. (+) edades entre 64-86 años.
Ensayo clínico controlado con placebo de 2 semanas. ND= sin datos disponibles

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

Sobredosis: En los estudios clínicos con Eszopiclona, se informó un caso de sobredosis con 36 mg de la sustancia, en el cual el sujeto se recuperó completamente. Los pacientes se han recuperado completamente de sobredosis con Zopiclona racémica hasta de 340 mg (56 veces la dosis máxima recomendada). Se puede esperar que los signos y síntomas de los efectos de sobredosis de los depresores del SNC se presenten como exageraciones de los efectos farmacológicos observados en las pruebas preclínicas. Se han descrito trastornos en el estado de conciencia que oscilan entre la somnolencia al coma. En raras ocasiones, se han informado instancias individuales de resultados fatales después de la sobredosis con Zopiclona racémica en informes europeos posteriores a la comercialización, más frecuentemente relacionados con la sobredosis con otros agentes depresores del SNC.

Tratamiento Recomendado: Deben emplearse medidas sintomáticas y asistenciales generales junto con un lavado gástrico inmediato cuando resulte apropiado. Se deben administrar líquidos intravenosos según sea necesario. El Flumazenil puede resultar útil. Como en todos los casos de sobredosificación con un fármaco, se deberá monitorear la respiración, el pulso, la presión sanguínea y otros signos apropiados; además de emplearse medidas generales de asistencia. Se debe monitorear la hipotensión y la depresión del SNC y tratarse con una intervención médica apropiada. No se ha determinado el valor de la diálisis en el

tratamiento de la sobredosis. Ante la posibilidad de una sobredosis, consultar al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología.



REFERENCIAS

1. De Hériz Ramón A L. Viaje por el sueño en la lexicografía española. Centro Virtual Cervantes.
2. A.L. Loomis, E.N. Harvey and G.A. Hobart. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, Volume 21, Issue 2, August 1937, Pages 127-144
3. Neubauer D N. The Evolution and Development of Insomnia Pharmacotherapies. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007; 3(5): S11-S15.
4. Allada R, Siegel J M. Unearthing the Phylogenetic Roots of Sleep Review. *Current Biology* 2008; 18: 670-679
5. Hobson J A, Pace-Schott E F. The Cognitive Neuroscience of Sleep: Neuronal Systems, Consciousness and Learning. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 679-693
6. Bradley V V, Peterson G. Technical Review of Polysomnography. *CHEST* 2008; 134: 1310-1319
7. Campbell I G. EEG Recording and Analysis for Sleep Research *Curr Protoc Neurosci.* 2009; October.
8. American Academy of Sleep Medicine, European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research, Latin American Sleep Society. The International Classification of Sleep Disorders, Revised. American Academy of Sleep Medicine 1990; 1-401.
9. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. NIH Consens State Sci Statements. 2005 Jun 13-15;22(2):1-30. Review. PubMed PMID: 17308547. Disponible en <http://consensus.nih.gov/2005/insomnia.htm>
10. Gallego Pérez-Larraya J, Toledo J B, Urrestarazu E, Iriarte J. Clasificación de los trastornos del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30(Supl. 1): 19-36
11. Pollack M, Kinrys G, Krystal A, McCall W V, Roth T, Schaefer K, Rubens R, Roach J, Huang H, Krishnan R. Eszopiclona Coadministered With Escitalopram in Patients With Insomnia and Comorbid Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5): 551-562
12. Krystal A, Fava M, Rubens R, Wessel T, Caron J, Wilson P, Roth T, Vaughn McCall W. Evaluation of Eszopiclona Discontinuation After Cotherapy With Fluoxetine for Insomnia With Coexisting Depression. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(1): 48-55
13. Krystal A D, Walsh J K, Laska E, Caron J, Amato D A, Wessel T C, Roth T. Sustained Efficacy of Eszopiclone Over 6 Months of Nightly Treatment: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Adults with Chronic Insomnia. *SLEEP* 2003; 26(7): 793-799.
14. 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 Med.* 2005 Jan;6(1):15-22. Epub 2004 Dec 25.
15. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of Eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):1979-91. Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York 10025, USA.
16. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, Vaughn Mccall W, Amato D, Wessel T. A 2-Week Efficacy and Safety Study Of Eszopiclone in Elderly Patients with Primary Insomnia. *Sleep* 2005; 28(6): 720-727.

Un descanso seguro... un sueño reparador

17. McCall WV, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, Wessel T. A polysomnography study of Eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2006 Sep;22(9):1633-42. Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, NC 27157, USA.
18. Hair PI, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs.* 2008;68(10):1415-34.
19. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, Amato D, Roth T. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 1;59(11):1052-60.
20. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Dec;108(6):1402-10. PubMed PMID: 17138773.
21. Roth T, Price JM, Amato DA, Rubens RP, Roach JM, Schnitzer TJ. The effect of Eszopiclone in patients with insomnia and coexisting rheumatoid arthritis: a pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(6):292-301.
22. Winsky-Sommerer R. Role of GABA A receptors in the physiology and pharmacology of sleep. *European Journal of Neuroscience* 2009; 29: 1779-1794
23. Rowlett J K, Platt D M, Lelas S, Atack J R, Dawson G R. Different GABA A receptor subtypes mediate the anxiolytic, abuse-related, and motor effects of benzodiazepine-like drugs in primates. *PNAS* 2005; 102(3): 915-920
24. Walsh J K, Krystal A D, Amato D A, Rubens R, Caron J, Wessel T C, Schaefer K, Roach J, Wallenstein G, Roth T. Nightly Treatment of Primary Insomnia With Eszopiclone for Six Months: Effect on Sleep, Quality of Life, and Work Limitations. *SLEEP* 2007; 30(8): 959-968
25. Xi Mingchu, Chase M H. Effects of Eszopiclone and Zolpidem on Sleep and Waking States in the Adult Guinea Pig. *SLEEP* 2008; 31(7): 1043-1051
26. Lettieri CJ, Quast TN, Eliasson AH, Andrada T. Eszopiclone Improves Overnight Polysomnography and Continuous Positive Airway Pressure Titration: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *SLEEP* 2008; 31(9): 1310-1316
27. Brielmaier B D. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006; 19: 54-59
28. McCrae C S, Ross A, Stripling A, Dautovich N D. Eszopiclone for late-life insomnia. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2(3): 313-326
29. Erman M K, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, Caron J, Walsh J. 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): 229-234
30. Monti J M, Pandi-Perumal S R. Eszopiclone: its use in the treatment of insomnia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3(4): 441-453
31. Hanson S M, Morlock E V, Satyshur K A, Czajkowski C. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the GABAA receptor are different. *J Med Chem* 2008; 51(22): 7243-7252



32. Roth T, Price J M, Amato D A, Rubens R P, Roach J M, Schnitzer T J. The Effect of Eszopiclone in Patients With Insomnia and Coexisting Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Clin Psychiatry* 2009; 11(6): 292-301
33. Cauter E V, Leproult R, Plat L. Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. *JAMA* 2000; 284(7): 861-868
34. Velayos J L, Molerés F J, Irujo A M, Yllanes D, Paternain B. Bases anatómicas del sueño *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl.1): 7-17
35. Edward F, Pace-Schott, Allan Hobson J. The Neurobiology Of Sleep: Genetics, Cellular Physiology and Subcortical Networks. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 591-605
36. Saper C B, Scammell T E, Jun Lu. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437(27): 1257-1263
37. Buysse D J, Young T, Edinger J D, Carroll J, Kotagal S. Clinicians` Use of the Internacional Classification of Sleep Disorders: Results of a Nacional Survey. *SLEEP* 2003; 1: 48-51
38. Xi M, Chase M. The impact of age on the hypnotic effects of Eszopiclone and zolpidem in the guinea pig. *Psychopharmacology* 2009; 205:107- 117
39. Lettieri C, Shah A, Holley A, Kelly W, Chang A, Roop S. Effects of a Short Course of Eszopiclone on Continuous Positive Airway Pressure Adherence. *Ann Intern Med.* 2009;151:696-702
40. Fazlul H. Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Eszopiclone. *J. Pharmacol. Toxicol* 2007; 2 (8): 732-736
41. Jia F, Goldstein P, Harrison N. The Modulation of Synaptic GABAA Receptors in the Thalamus by Eszopiclone and Zolpidem. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009; 328:1000-1006
42. Botteman M, Ozminkowski R, Wang S, Pashos C, Schaefer K, Foley D. Cost Effectiveness of Long-Term Treatment with Eszopiclone for Primary Insomnia in Adults. *CNS Drugs.* 2007; 21(4): 319-334
43. Kirkwood C, Breden E. Management of insomnia in elderly patients using eszopiclone. *Nature and Science of Sleep* 2010; 2 151-158
44. Sha Y, Zhang L, Du G, Ren J, Cheng M. Synthesis of RP 48497, an Impurity of Eszopiclone. *Molecules* 2008; 13, 1817-1821
45. Snedecor S, Botteman M, Bojke C, Schaefer K, Barry N, Pickard S. Cost-Effectiveness of Eszopiclone for the Treatment of Adults with Primary Chronic Insomnia. *SLEEP* 2009; 32(6):817-824
46. Ye M, Med B, Rill E. Potentiating Effect of Eszopiclone on GABAA Receptor-Mediated Responses in Pedunculopontine Neurons. *SLEEP* 2009; 32(7): 879-887
47. Fung S, Xi M, Zhang J, Yamuy J, Sampogna S, Tsai K, Lim V, Morales F, Chase M. Eszopiclone Prevents Excitotoxicity and Neurodegeneration in the Hippocampus Induced by Experimental Apnea. *SLEEP* 2009; 32(12): 1593-1601
48. Ancoli-Israel S, Krystal A, Vaughn McCall W, Schaefer K, Wilson A, Claus R, Rubens R, Roth T. A 12-Week,

Un descanso seguro... un sueño reparador

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): 225-234

49. Krystal A. Treating Insomnia and Depression – The Evidence for Eszopiclone. European Psychiatric Review 2008; 1(2): 30-4.
50. Morin AK, Willett K. The role of eszopiclone in the treatment of insomnia. Adv Ther. 2009 May;26(5):500-18. Review.

Isoklon[®]
Eszopiclona



Isoklon[®]: Reg. San. N° INVIMA 2009 M-0009884
Caja por 7 y 14 tabletas birranuradas.

TECNOQUÍMICAS S.A.

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico:

Teléfono: 01 8000523339

eMail: divisionmedica@tecnoquimicas.com

Calle 23 No. 7 - 39

Cali, Colombia

www.tecnoquimicas.com

Un descanso seguro... un sueño reparador



Tecnoquímicas