



211241  
Instituto Mexicano Del Seguro Social

44

COORDINACION DE EDUCACION MEDICA  
COORDINACION DE ESPECIALIDADES MEDICAS  
HOSPITAL PSIQUIATRICO SAN FERNANDO

**ENSAYO CLINICO CONTROLADO DE PRESCRIPCION HIPNOTICA  
EN PACIENTES CON TRASTORNO PSICOFISIOLOGICO  
PROLONGADO DEL DORMIR**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**  
**ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA**  
**PRESENTA:**

**DR. JESUS OCAMPO CASTAÑEDA**

2000

282758



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ANTECEDENTES :

### Introducción.

Insomnio es un término derivado del Latín, que significa literalmente carencia total de sueño. En la práctica clínica, se refiere a un síntoma caracterizado por la carencia o falta relativa de sueño, o también una calidad inadecuada del mismo. El insomnio puede o no corresponder a una enfermedad específica o entidad nosológica determinada, lo cual no le resta importancia como proceso psicopatológico per se, ya que cuando se hace crónico afecta en buen grado la vida de las personas.

El insomnio está presente en una amplia variedad de enfermedades físicas en enfermos quirúrgicos y es la respuesta normal del organismo humano ante circunstancias específicas (siempre y cuando sea breve, transitorio y autolimitado). Por todo ello, la evaluación del insomnio requiere que se tomen en cuenta sus diversos orígenes y su amplio rango de efectos en el campo de la salud en general de los sujetos afectados por el.

Las consecuencias indeseables del insomnio crónico pueden ser observadas tanto en la esfera individual, como en las áreas familiar, laboral y escolar de las personas. Se ha observado que las personas insomnes crónicas, modifican su productividad o creatividad, sus actividades recreativas e inclusive, afecta sus relaciones interpersonales intra y extra-familiares. La baja en la productividad laboral lleva a estas personas a incapacitarse por tiempos relativamente prolongados, lo que a su vez genera pérdidas económicas tanto para las personas y las instituciones de seguridad social, como para las empresas productivas, así como para el grupo familiar.

El insomnio crónico produce alteraciones en la capacidad para concentrarse e incrementa los fenómenos de distraibilidad de la atención (5,11,16,17). Para algunos tipos de trabajo, las complicaciones o consecuencias del insomnio serán únicamente de disminución en la productividad o calidad de la misma y en otros será factor de riesgo para algunos tipos de trabajo en los que se pone en peligro la integridad física del sujeto insomne.

Estudios de privación del sueño en diversas especies -- animales (Salim, 1985) han demostrado cambios conductuales -- caracterizados por:

- 1) Disminución en el umbral convulsivo por incremento de la excitabilidad cortical.
- 2) Acortamiento de la latencia de los potenciales evocados corticales auditivos.
- 3) Aumento de la excitabilidad periférica y retardo en los potenciales evocados somato-sensoriales.
- 4) Aumento de la actividad motora.
- 5) Aumento progresivo y significativo del número de respuestas agresivas, las cuales se potencializan con la administración de anfetaminas.
- 6) Disminución en la eficiencia de las pautas conductuales ya aprendidas y una dificultad notoria en el aprendizaje durante el tiempo de privación.

Con ello, se ha logrado fundamentar cuales son las alteraciones biológicas secundarias a la deprivación del sueño, lo cual, es susceptible de extrapolarse a los humanos que padecen de insomnio crónico, ya que los síntomas secundarios a este son:

irritabilidad, ansiedad y crisis convulsivas en pacientes epilépticos. También, es conocido en la práctica clínica, el incremento de la actividad psicomotora de los pacientes con insomnio temporal, así como la mejoría de los pacientes depresivos tras la supresión total de sueño.

Existen cambios sociales y culturales de los pacientes - con insomnio crónico, que guardan cierta similitud con los observados en las enfermedades crónicas. Los pacientes insomnes - cambian significativamente su estilo de vida, no obstante que estos fenómenos son potencialmente reversibles al corregirse el problema del sueño. El insomnio crónico afecta también al área laboral y familiar, lo que a su vez, repercute sobre el mismo sujeto. El enfoque bio-psicosocial del insomnio es fundamental para entender, tratar e investigar sobre el insomnio crónico. Este marco teórico de sistemas permite aplicar el principio de equifinalidad, que -- postula poder alcanzar efectos similares por diferentes caminos. Al modificar los componentes del sistema biopsicosocial, resulta posible influir positivamente en el resto del sistema, lo que constituye un ideal que no siempre es posible observarlo. (Berthlanffy, 19)

ASPECTOS CLINICOS DEL INSOMNIO,

Hartmann (1980), ha hecho notar vuestra inmensa ignorancia sobre el insomnio, a pesar de ser una condición clínica extremadamente frecuente.

El insomnio es un síntoma caracterizado por la carencia o falta de sueño, o dificultad para dormir (3,15,36). El insomnio ha sido clasificado clínicamente por su momento de presentación durante el proceso de dormir:

- Insomnio inicial.- Dificultad para iniciar el sueño (incremento de la latencia).

- Insomnio intermedio.- Cuando durante la noche la persona despierta sin motivo aparente y varias veces.

- Insomnio final.- Cuando el sujeto despierta inmotivadamente antes de su hora habitual de manera persistente

Estos términos son equivalentes de los también comúnmente utilizados: predurmicional, durmicional, y portdurmicional.

Hartmann (1980) considera poco útil a esta clasificación, fundamenta su desacuerdo en que los dos últimos (intermedio y final) siempre ocurren juntos y están asociados con la misma causa. El propone dos tipos de insomnio: 1) la incapacidad para iniciar el dormir y 2) la incapacidad para mantener el dormir (en este incluye el intermedio y final).

Otros investigadores han sugerido que la diferencia entre la incapacidad para iniciar el sueño y la de mantenerlo, se encuentra vinculada con la edad del sujeto insomne. Ha observado que la primera, se presenta más frecuentemente en adultos jóvenes y la segunda en viejos y ancianos. Los motivos que han fomentado la distinción clínica del insomnio han consisti

do en tratar de establecer relaciones causales o por lo menos, ~~en~~ casos las explicaciones son obvias en otros resulta extremadamente difícil reconocerlas. Por esta razón es necesario subrayar, que hacer un diagnóstico de insomnio, es establecer un diagnóstico sintomático, y de ninguna manera nosológico.

Los factores generadores de insomnio pueden dividirse en 3 grupos básicos:

- a) Condiciones médicas y quirúrgicas.
- b) Condiciones ambientales
- c) Condiciones psiquiátricas.

Estos factores pueden generar un insomnio breve, reactivo y autolimitado; otros darán lugar a un tipo de insomnio crónico. La utilidad de esta agrupación de factores está sustentada por su orientación terapéutica. En el primer tipo de insomnio sólo algunos pacientes requerirán de la prescripción del hipnótico y en el segundo será un mayor número de ellos - los que requerirán de tal prescripción.

Un fenómeno que no debe ser confundido con el insomnio es el de sueño breve, o de sueño corto, característico de sujetos que habitualmente duermen pocas horas en comparación - con los individuos estandar que duermen 8 horas en promedio - aproximadamente.

En la Clasificación Internacional de las Enfermedades. (ICD 9) "Los trastornos característicos del sueño" tienen el código 307.4. Incluyen a otros trastornos del sueño tales como hipersomnio, sonambulismo, pesadillas, terrores nocturnos. Este código sólo es utilizable "cuando no se puede llegar a un diagnóstico más certero".

Lo cual lleva a considerar que el insomnio es un síntoma de otros padecimientos y que su definición en la C.I.E.-9

es un tanto confusa.

En la Clasificación Americana (DSM III), el diagnóstico de insomnio no se codifica de manera independiente. El sonambulismo (307.46) y el terror nocturno (307.46), son las únicas formas de codificar, porque al insomnio hay que asociarlo con otros síntomas para elaborar un diagnóstico sindrómico o nosológico. Se concluye que el insomnio no es per se un indicador de psicopatología, no obstante ser objeto de intervenciones terapéuticas.

## PREVALENCIA DEL INSOMNIO

Las alteraciones del sueño son síntomas frecuentemente reportados tanto en la población psiquiátrica como en la población general (Sweetwood Hervey, 1980).

La frecuencia de alteraciones del sueño en personas normales encontrada por Sweetwood (1980) es de 20.6%, de los cuales el 6.1% tomaron tranquilizantes menores y el 1% hipnóticos. La cifra por él reportada, ocupa un lugar intermedio en las cifras reportadas por otros estudios (anotados por el mismo Sweetwood), que oscilan entre el 6% y el 33%.

En un amplio estudio de prevalencia de trastornos del sueño, donde se investigó una muestra representativa del área metropolitana de la ciudad de los Angeles (Bixtler, E.U., -- 1979), se fundamentó la presencia de trastornos del sueño (en el pasado o actual) en el 51% de los sujetos adultos, dentro de los cuales destacó el insomnio con una prevalencia de 42.5%; las otras alteraciones del sueño registraron porcentajes inferiores: pesadillas 11.2%, hipersomnio 7.1%, sonambulismo 5.3%. Todas estas alteraciones del sueño fueron de tipo crónico y se habían iniciado en épocas tempranas de la vida.

La frecuencia de cada tipo de insomnio en la muestra total, ya fuese como un problema actual o pasado, fué de la siguiente manera: dificultad para mantener el sueño (insomnio intermedio) en el 26.9%; dificultad para iniciar el sueño -- (insomnio inicial) en el 23.4%; y tendencia a despertar antes de la hora habitual (insomnio final) en el 17.1%. Como queja actual el insomnio representó el 32.2%. La edad media de inicio del insomnio para esta población fué de 36.8 años. Esto coincide con lo reportado en pacientes de edades similares, observados en dos amplios estudios llevados a cabo en el Reino Unido (Mc. Ghie, and Russell, 1962; Tune, 1968); donde se concluye que el insomnio se incrementa con la edad de los sujetos de la población general.

En otros dos estudios de prevalencia actual, llevados a cabo en los Estados Unidos, se investigaron muestras representativas de la población general que reportaron una frecuencia del insomnio entre el 21 y 32% de la muestra poblacional (Hammond, 1964; Rockville, 1970). En otro estudio llevado a cabo en el Condado de Alachua, Florida, se reportó una prevalencia actual de 35% (Karacan y cols., 1976).

Otros autores (2,27,16,18,19), afirman que existe una mayor prevalencia del insomnio en los grupos de población de bajo nivel socio-económico, lo cual seguramente guarda relación con la mayor prevalencia (ya conocida) de psicopatología en las clases sociales bajas. Así mismo coinciden en que el insomnio se presenta con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Por lo que los grupos integrados por mujeres, de clase socio-económica baja y mayores de 50 años, constituyen los grupos de personas con mayor riesgo de padecerlo.

La frecuencia de insomnio en la población general infantil se ha reportado en rangos del 10% al 15% (Bloomfield, 1956 y Essen, 1976; mencionadas por Bixtler, 1979).

En cuanto a las investigaciones del insomnio en pacientes psiquiátricos se han reportado frecuencias que van del 31% hasta el 75% (Karacan, 1972; Sweetwood 1976; Weiss, 1962; - mencionados por Sweetwood, 1980).

La investigación de Sweetwood (1980) reporta una frecuencia del 51% de insomnio en pacientes psiquiátricos ambulatorios (consulta externa), la que seguramente se incrementa en los pacientes hospitalizados. La frecuencia de insomnio fué la siguiente: dificultad para conciliar el sueño (insomnio inicial) 29.5; despertar antes de lo deseado (insomnio final) 38.3%; dificultad para permanecer dormido (insomnio intermedio) 29.1%. De toda la muestra

n-  
vili-

tes psiquiátricos estudiados (n=85), el 29,2% consumían tranquilizantes menores y el 8.7% hipnóticos-sedativos.

En los pacientes psiquiátricos se detectó mayor cronicidad de los problemas de insomnio y del consumo de los tranquilizantes menores, comparados con sujetos normales. Aunque se detectó mayor sintomatología psiquiátrica en los pacientes con insomnio, no se encontró asociación con un diagnóstico específico. Enfatiza el autor, que sus resultados muestran que los trastornos del sueño no son síntomas infrecuentes, (Sweetwood, 1980), lo cual resulta evidente cuando se encuentran frecuencias tan altas como del 75% de casos de insomnio.

La población de pacientes psiquiátricos hospitalizados es donde se localizan los trastornos del sueño más graves y frecuentes, en otras poblaciones de pacientes no psiquiátricos se han reportado cifras bastante altas. En otra investigación de cobertura nacional (Bixler, E.O. y Cois. 1979) los médicos indicaron, que el 19% de todos los pacientes adultos mayores de 18 años sufrían de insomnio.

El insomnio está relacionado directamente con factores de enfermedad física, como en el dolor artrítico, estados de dolor crónico y varios tipos de cefaleas que frecuentemente contribuyen con el insomnio. Es posible mencionar muchos otros ejemplos de padecimientos médicos y/o quirúrgicos que producen un impacto psíquico capaz de generar insomnio, como las coronariopatías (angina, síndrome intermedio, etc.), arritmias cardíacas, procesos malignos, úlcera péptica etc. Tales ejemplos demuestran que el insomnio está usualmente causado tanto por factores físicos como emocionales, (Kales A; Kales, JD; Bixler, o, 1974; Soldatos CR; Kales A; Kales JD; 1979;). Healey (1981) afirma que existe evidencia de que las enfermedades físicas o psicológicas ocurren más frecuentemente cuando hay mayores eventos estresantes de la vida, ya que, al enfrentar y adaptarse a nuevas situaciones el ser humano movili-

10

za todos los recursos físicos y psicológicos. Healey E.S. - (1981), diseñó su estudio para determinar la correlación entre el inicio del insomnio y los eventos estresantes de la vida, concluyendo que están estrechamente relacionados.

En el estudio de Bixler (1979), se reporta la frecuencia de insomnio por especialidades médicas, de la manera siguiente: Cirugía, 22%; Medicina Interna 18%, Medicina General Familiar 16%, Neurología 16%; y Gineco-obstetricia 12%.

Además es bien conocido, que los períodos de Hospitalización y los lapsos pre y post quirúrgicos, así como el propio ambiente hospitalario, pueden producir alteraciones transitorias del sueño (Dlin EM y cols. 1971; Murphy F. y cols. 1977).

## TRATAMIENTO PSICOFARMACOLOGICO DEL INSOMNIO.

Con la introducción de las primeras benzodiazepinas hace aproximadamente un cuarto de siglo, el tratamiento del insomnio y la ansiedad se hizo más efectivo y seguro.

Muchos derivados benzodiazepínicos se han desarrollado desde entonces y han representado a las drogas de primera elección para el tratamiento de esta sintomatología, (Abernethy, 1986) (Jochemsen, R. Breimer D.D.; 1986). Desde el final de la década de los "50's", el aumento en la prescripción y el uso de los ansiolíticos ha sido enorme y se encuentra relacionado con la disponibilidad de los derivados benzodiazepínicos (Greenblatt and Shader; 1982). Estos mismos autores afirman que la preferencia por las benzodiazepinas es una tendencia mundial, que comparte la idea de Jochemsen R. (1986), al afirmar que estos medicamentos parecen proporcionar un incremento significativo en la eficacia y la seguridad sobre otros tipos de ansiolíticos disponibles.

El interés en el campo de la investigación por las benzodiazepinas, tiene sus cimientos en diversos factores dentro de los cuales Haefely (1982), hace notar que estas sustancias representan el 50% todas las recetas de psicofármacos. El consumo de ansiolíticos ha alcanzado dimensiones únicas en la historia de la terapéutica medicamentosa, de cuatro benzodiazepinas disponibles en 1966 pasaron a 22 en 1976. 20 años después del descubrimiento de las benzodiazepinas y 70 de la introducción de los barbitúricos como recursos terapéuticos se han realizado importantes pasos en la dilucidación de sus mecanismos de acción.

Este interés se hizo manifiesto en el congreso internacional dedicado exclusivamente a la ansiedad en 1971; y en un Simposium en 1974 dedicado al mecanismo de acción. (Haefely, 1982).

La epidemiología del consumo de hipnóticos (benzodiazepínicos) además de ser un indicador relativamente indirecto, del problema prevaeciente del insomnio, también es un indicador de la importancia que en la actualidad poseen los medicamentos hipnóticos para la sociedad.

Bixler (1979) calcula que un tercio de la población en general tiene algún tipo de alteración por trastornos del sueño y de la mitad de estas personas, aproximadamente el 15% asiste al médico para obtener prescripción hipnótica. Al 50% de los pacientes que se quejan de insomnio y son vistos por los médicos, se les prescribe una droga hipnótica (aproximadamente 7.5% de la población) (Bixler, 1976). En su trabajo de 1979, Bixler afirma que el 60% de los sujetos a quienes se les prescribió un hipnótico lo tomaron durante un mes pero solo el 20% de ellos (1% de la población general) lo consumió todas y cada una de las noches. Balter (1975) apoya esta afirmación con el resultado de su estudio, en el que refiere que aproximadamente el 1% de la población general toma hipnóticos diariamente por un período de 2 meses.

Treinta años de investigación Benzodiazepínica generado una vasta literatura concerniente a su usaciones específicas de pacientes. Abernethy, Crider (1986), mencionan los principales hallazgos en tales estudios:

- 1.- Poseen un alto grado de dependencia hipnótica
- 2.- Poseen un alto grado de dependencia cuando se administran altas dosis, la tolerancia es excesiva y se desarrolla una dependencia
- 3.- Poseen susceptibilidad a las abstinencias específicas

asistencia clínica

de su

pacientes con hepatopatías y pacientes con disfunción preexistente del S.N.C.. Efectos adversos de benzodiazepinas se observan solo con dosis muy altas.

Los autores, señalan que la habituación a las benzodiazepinas, solo ha sido reportada cuando se usan dosis altas y por largo plazo.

El avance en el conocimiento de los hipnóticos, ha llevado a la conclusión de que son mejores los medicamentos con rapidéz efectiva para inducir el sueño. Esto es crucial para el tratamiento de los pacientes con insomnio porque las quejas de insomnio inicial, se encuentran entre las principales de las personas con insomnio crónico (Bixler, 1979; Kales, 1979). Diversos investigadores concuerdan en que el índice de absorción de una droga hipnótica es el factor más importante para determinar el inicio de acción. (Dettli, L. 1986; Jochemsen and Breimer, 1986; Abernethy, Greenblatt y Shader, 1986). La duración de acción, es otra característica importante de los hipnóticos, (Dettli; 1986), la concentración plasmática de la droga hipnótica debe mantenerse dentro de un rango aproximado de 8-9 hs.

Se ha hecho costumbre, separar benzodiazepinas hipnóticas de acción corta, de las de acción prolongada y muchos autores usan la vida media biológica como principio de clasificación. No obstante para Abernethy y cols. (1986), son tres las propiedades farmacocinéticas que mayor importancia clínica deben poseer los hipnóticos benzodiazepínicos:

- 1) Índice de Absorción
  - Rápido: Concentración plasmática 0-1 hora después de
  - Intermedio: Pico de concentración de 1 a 5 horas, de su gestión.

- 2) Extensión de la distribución
  - Intermedia: 0,75 - 1,5 l/Kg
  - Extensiva: 1-3,0 l/Kg
- 3) Índice de eliminación
  - Rápida: 2-5 hs. de vida media de eliminación
  - Intermedia: 5-20hs. de vida media de eliminación.
  - Lenta: 20-100 hs. de vida media de eliminación.

El conocimiento de estas propiedades farmacocinéticas, para cada uno de los hipnóticos, (en este caso particular, del tipo benzodiazepínico) permite el uso juicioso y racional de los psicofármacos en el tratamiento clínico del insomnio.

Los fenómenos de biotransformación de los hipnóticos tienen importancia para la práctica clínica. Los diversos hipnóticos existentes poseen rutas metabólicas diferentes, por ejemplo: el Diacepan tiene una vía metabólica oxidativa, al igual que el Fluracepan y el Clotiazepan; el Nitrazepan y el Flunitrazepan se eliminan por nitroreducción; el Triazolam y el Midazolam se metabolizan por alto aclaramiento plasmático; el temazepan y el lorazepan por conjugación (Abernethy y cols., 1986). Estos datos son significativos ya que para los casos de cirrosis hepática los hipnóticos que se reducen por la vía oxidativa o por nitroreducción, no están indicados. En las enfermedades renales los de alto aclaramiento plasmático tampoco están indicados (Abernethy, idem). Esto también tiene importancia para el caso de interacción con otras sustancias, en particular con el alcohol.

En términos generales la duración de la actividad de un hipnótico depende de su absorción, distribución y eliminación. El índice de absorción determina el inicio de su acción, ya que estos psicofármacos penetran con facilidad la barrera hematoencefálica. Su efecto como su concentración plasmática deben estar arriba de ciertos niveles, lo cual depende de su

distribución y de la vida media de eliminación, Del índice de eliminación del psicofármaco o de sus metabolitos activos, - depende su actividad nocturna y los efectos que produzca o no de carácter diurno. Una vida media de eliminación de alrededor de 8 hs. permitirá la disminución o ausencia de los efectos residuales matutinos de tipo sedativo. La importancia de estos efectos ha sido estudiada y enfatizada por O'Hanlon y Volkerts (1986), en trabajadores que operan maquinarias o vehículos motorizados, donde los efectos tienen consecuencias potencialmente peligrosas. En muchos otros sujetos cuyas labores están más en el área intelectual, reducen la eficacia de las actividades diurnas.

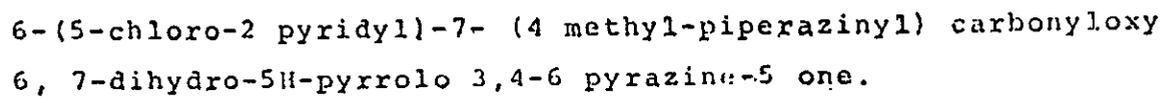
Por estas razones, el interés actual sobre los hipnóticos está centrado en que su perfil farmacocinético esté dominado por la fase de eliminación. Este es el caso de los hipnóticos con vida media (aproximadamente 5 hs.) como el brotizolan y el Zopiclone, cuya eliminación antes del inicio de las actividades diurnas del sujeto, evita los efectos residuales matutinos indeseables. (Nicholson y Stone, 1986).

En conclusión: Los hipnóticos benzodiazepínicos poseen efectos colaterales y de toxicidad mínima, en comparación con los hipnóticos barbitúricos y el hidrato de cloral. Sin embargo subsiste el interés de la investigación clínica y psicofarmacológica por buscar nuevos hipnóticos que tengan menos efectos colaterales y que mantengan la efectividad clínica.

AS,  
re  
gato,  
ntífi-

ZOPICLONE.

Zopiclone es un nuevo producto químico, cuyas propiedades hipnóticas comprobadas han generado su incorporación al grupo de psico-fármacos genéricamente denominados como hipnóticos. Sin embargo Zopiclone posee una estructura química original y diferente a los hipnóticos benzodiazepínicos, su fórmula química es la siguiente:



Lo cual hace pertenecer a Zopiclone a una familia nueva, denominada tercera generación de hipnóticos, las ciclopirononas. Zopiclone es el producto 27.267 de los laboratorios Rhone Poulenc y posee un perfil farmacológico semejante a las benzodiazepinas hipnóticas (Duriez R.; 1979; Whzatlzy, 1986).

Los estudios con Zopiclone han reportado cada vez más conocimiento sobre sus características básicas bioquímicas, se ha fundamentado que facilita la transmisión gabaérgica. Sus receptores en S.N.C. se encuentran cercanos, pero son diferentes al de las benzodiazepinas.

Estudios de Zopiclone con animales.

En rata, es inactivo sobre la colerésis y la diuresis, en el ratón, es inactivo sobre el tránsito intestinal, sobre la úlcera tensional y el tránsito gastro-pilórico; en el gato, es inactivo como curarizante (Rhone Poulenc, Depto. Científico 1982).

En dosis única I.V., se encontró que la depresión respiratoria en el gato es menos profunda y durable que con el diazepam; en el mono, sus efectos sobre la respiración, frecuencia cardíaca, tensión arterial y el electro-cardiograma son similares al diazepam. En el sistema nervioso autónomo su efecto es mínimo (en gato y perro).

En la toma aguda para DL<sub>50</sub> (Dosis letal media), el Zopiclone comparado con el Nitrazepan, fué mejor tolerado, teniendo un mayor margen de seguridad en el conejo, el gato, el perro y el mono; en la rata se requirió de la misma dosis para ambos medicamentos.

En toma crónica, los estudios a 200mg/Kg. durante 18 meses, se observó en la rata; lentificación de la toma ponderal, aumento leve de las proteínas plasmáticas, hipertrofia hepatocitaria, aumento de adenomas foliculares tiroideos en el macho; la dosis máxima diaria tolerada está cerca de los 20 mg/Kg/día, lo cual es una dosis mucho más alta que la dosis recomendada para el ser humano (0.1 mg por Kg/día). En el perro a 72 mg/Kg/día durante 3 meses se observó: aumento moderado de las fosfatasa alcalinas, aumento del peso hepático, una leve modificación de la ultra estructura de los hepatocitos; la dosis máxima diaria tolerada está cerca de 24 mg/Kg/día, la cual también es una dosis más alta que la recomendada para el ser humano.

Los efectos de Zopiclone sobre la fertilidad y reproducción, aportaron los siguientes resultados: en la rata, a dosis de 120 mg/Kg/día se observó inhibición de la fertilidad del macho, ligada a una modificación morfológica del flagelo de los espermatozoides, la cual fué reversible. A 40 mg/Kg/día, no se observaron efectos. Los efectos de teratogenicidad, en conejo, rata y ratón fueron nulos. Las mutaciones genéticas, medidas por los Test de Ames, de mortalidad dominante (rata), de mortalidad dominante (ratón) y de la levadura, fueron negativos. (Estudios reportados por Departamento Científico Rhone Poulenc, 1982).

ESTUDIOS DE ZOPICLONE EN HUMANOS,

El primer estudio de la farmacocinética fué un estudio piloto con 3 voluntarios sanos, masculinos entre 33 y 37 años de edad, se utilizó la vía intravenosa y recibieron la droga en 5 minutos, la curva de concentración sanguínea siguió un modelo abierto de dos compartimientos su vida media fué de 4 horas, su volúmen de distribución inicial de 99 L disminuyó rápidamente los niveles séricos. El segundo estudio piloto en 4 voluntarios sanos con 7.5 mg. por vía oral, permitió observar que la biodisponibilidad es casi completa, su nivel pico fueron abajo de 100 mg/ml. y se obtuvo 1.25 horas después, la vida media fué de 4.8 horas.

En otro estudio piloto realizado con 3 hombres sanos voluntarios, utilizando zopiclone marcado con <sup>14</sup>C, administrado I.V., se obtuvieron niveles cerebrales máximos a los 3 minutos y la vida media fué de alrededor de 5 horas, hubo alguna acumulación en saliva lo cual explica el sabor amargo de la droga, el aclaramiento plasmático es superior al 95% de la dosis en 3 minutos, menos del 15% de la droga se elimina por orina inmodificado, la vía metabólica es predominantemente hepática; y se han aislado 7 metabolitos, de los cuales 2 fueron en cantidad importante y uno de ellos el N-OX14- zopiclone es tan activo como el zopiclone.

ESTUDIO DE FASE I

En el primer estudio de tolerancia: (Dreyfus, estudio 1103), el zopiclone se comparó con placebo en diseño doble ciego a dosis única de 5 a 10 mg de la droga, utilizando 10 voluntarios cuya característica principal fué el ser miembro del personal médico de la compañía Rhone Poulenc, el cual estaba entrenado para detectar efectos colaterales, por mínimos que ellos fuesen. Algunos tomaron el medicamento durante el día, los efectos reportados fueron los siguientes: trastornos en el equilibrio, sabor amargo de la boca en 5 sujetos que to

maron 5 mg.; trastorno del equilibrio en 7 casos; dificultades para concentrarse en 4 casos; mareo en 3 casos; problemas de memoria en 3 casos; lentitud psicomotora en 2; dificultades de coordinación en 2 sujetos que tomaron 10 mg.

A dosis de 15 mg. por día durante treinta días, en 17 hombres voluntarios sanos entre 18 y 24 años de edad, con seguimiento de 15 días para observar efectos de supresión, los resultados obtenidos fueron: la presencia de efectos residuales subjetivos durante el 7% de las noches bajo tratamiento; sabor amargo bucal en los sujetos durante el 25% de las noches bajo tratamiento; en los exámenes clínicos y de laboratorio no se reportaron cambios significativos de importancia clínica; con la suspensión del medicamento se reportaron 3 sujetos con insomnio severo y 7 con síntomas leves de insomnio, que significa en términos globales síntomas moderados y transitorios.

En un estudio similar, se evaluaron los efectos residuales de 7.5 mg. de zopiclone en 20 sujetos sanos entre 20 y 48 años, tomando el medicamento durante 85 días, los resultados fueron los siguientes: 1 sujeto abandonó el estudio a los 60 días, después de haber iniciado un dolor muscular abdominal de 30 días; 3 sujetos abandonaron el estudio a los 80 días por causas no relacionadas con el medicamento; efectos residuales subjetivos en los sujetos durante el 5% de las noches bajo tratamiento; amargura bucal en 12 sujetos durante el 20% de la duración del tratamiento; en los exámenes clínicos y de laboratorio no se reportaron cambios de significancia clínica; con la supresión del fármaco 2 sujetos presentaron insomnio severo durante 2 días y 4 presentaron insomnio leve durante 3 días; 5 se quejaron de trastornos gastro-intestinales (nausea, diarrea, dolor abdominal); 3 de ellos manifestaron cambios en el sueño y 1 de tensión nerviosa diurna. Esto significa en términos globales que 7.5 mg. durante 85 días en voluntarios sanos, no posee problemas particulares.

En otro estudio (Dreyfus, 420); en voluntarios sanos, dos recibieron 22,5 mg y 22 recibieron 30 mg. de zopiclone en el primer día, los dos sujetos que recibieron 22.5 mg y 7 de los que recibieron 30 mg. tuvieron efectos colaterales y fueron suspendidos del estudio. Quince sujetos recibieron 45 mg. en el día dos, en 13 de ellos los efectos colaterales fueron severos y el estudio se continuó con 30 mg. Los efectos colaterales a dosis de 15, 22.5 y 30 mg. fueron: lentitud psíquica en 8 sujetos (con mareo); lentitud física en 4; falta de coordinación en 4; problemas de memoria en 4; sabor amargo de la boca en 2; 1 con tremor y 1 con desorientación. La duración de los efectos fué de 4 a 12 hs. después de la suspensión de la droga (12-24 hs. después de la dosis). De los 15 sujetos - quienes continuaron el estudio: 9 reportaron sabor amargo de la boca; 5 mareo (con tendencia espontánea a mejorar); 2 tuvieron problemas de memoria; 1 de fatiga y 1 de irritabilidad.

La prueba de función tiroidea mostró cifras deprimidas en el día 10 que se incrementaron en el día 28, sin llegar a su nivel inicial. El efecto de supresión del tratamiento fué de insomnio y la dosis máxima tolerada fué de 30 mg/día.

En otro estudio reportado sumariamente por Dreyfus - (1981): con 10 voluntarios sanos entre 22 y 25 años, que recibieron 10 mg./día de zopiclone y 18 mg/Kg. de Antipirina por vía oral, se concluyó que el psico-fármaco zopiclone no genera inducción enzimática hepática.

Respecto a la función respiratoria se concluyó que: - en 4 hombres y 6 mujeres entre 22 y 28 años, el zopiclone comparado con el nitrazepan (ambos a dosis de 10 mg), no produjeron modificación de los parámetros de base, de los quimiorreflejos arteriales, ni de la sensibilidad al CO<sub>2</sub>. En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica (n=12) entre 41 y 78 años de edad, utilizando los mismos psicofármacos a la misma dosis; Zopiclone aumentó la frecuencia respiratoria, el consu

mo de  $O_2$ , el débito de  $CO_2$  y la presión intraalveolar de  $O_2$  y no cambió la respuesta al  $CO_2$  o al  $O_2$ ; en cambio, el nitrazepan no modificó ni los valores de base, ni las respuestas al  $CO_2$ , pero disminuyó la respuesta al  $O_2$ ; la diferencia de respuesta a la hiperoxigenación estuvo en favor de Zopiclone - - ( P 0.1 ).

El efecto de zopiclone sobre el sueño fisiológico: - (comparado con placebo) en 6 voluntarios sanos entre 20 y 26 años, las modificaciones al sueño fueron mínimas con dosis de 7.5 mg/noche, de lo que se concluyó que el psicofármaco respeta la arquitectura global del sueño fisiológico.

Los efectos adversos de zopiclone, en la fase 1 de investigación, se compararon con flunitrazepan y placebo en dosis única (7.5 mg. zopiclone y 2 mg. de flunitrazepan) concluyéndose: se nota una diferencia moderada para la coordinación entre placebo y los 2 productos activos, entre estos últimos no se observó diferencia; los dos productos activos mejoraron el sueño, pero el flunitrazepan mostró más efectos secundarios que el zopiclone o el placebo (Dreyfus, 1981).

Estudio de toxicidad de zopiclone en interacción con alcohol: no se observaron efectos secundarios, a diferencia de flunitrazepan que produce somnolencia, fatiga, debilidad y vértigos. (30, 34, 36).

Efectos sobre la memoria: prácticamente el zopiclone no tiene efectos, (34, 30).

En 2 estudios llevados a cabo en pacientes adictos a narcóticos, no se observó apetencia particular al zopiclone, ni aumento de su consumo cuando se probó en libre auto-administración. (34).

La investigación inicial en cuanto a la dosis óptima de zopiclone se concluyó: que para 30 pacientes con insomnio

crónico dicha dosis fué de 7,5 mg., habiéndose comparado con dosis de 5, 10 y 15 mg, del medicamento.

EFICACIA CLINICA, FASES II Y III DE ZOPICLONE.

Los primeros estudios de estas fases fueron llevados a cabo en 304 pacientes con un promedio de edad de 41,5 años, programados para cirugía menor al día siguiente y quienes por tener insomnio transitorio requerían de un hipnótico. Se utilizaron 4 distintas dosis de zopiclone 3.5, 6, 9 ó 13 mg.. Los resultados mostraron que la dosis óptima se encontraba entre los 6 y los 9 mg., rango donde se obtuvieron los efectos hipnóticos y los mínimos de efectos residuales.

En estudio de laboratorio de sueño con tres distintas dosis (3.5, 7.5 y 15 mg.) los parámetros objetivos del sueño reportaron leves modificaciones a la dosis de 7.5 mg, semejante al placebo.

En el estudio 1101 de Rhone Poulenc Pharma (36) en 268 pacientes con todos los tipos de insomnio, los mejores resultados se obtuvieron con dosis entre 7 y 10 mg. En el 71% de los casos, obtuvieron buenos resultados. Esto empezó a demostrar clínicamente, que zopiclone posee una marcada actividad hipnótica con efectos colaterales limitados, cuando la dosis está por debajo de los niveles máximos tolerados.

Posterior a esta experiencia los estudios con zopiclone, se hicieron con varios diseños: abiertos con placebo, comparativo doble ciego contra placebo, comparativo con drogas de referencia, abierto con placebo. Todos fueron practicados en pacientes que sufrían de insomnio transitorio asociados con síntomas de ansiedad. Los resultados mostraron que zopiclone, comparado con placebo, con barbitúricos, con clonazepam, nitrazepan, flunitrazepan (1 mg) es más tolerado.

zepam; esto es, con las principales benzodicepinas hipnóticas, de las cuales se conoce con precisión tanto su eficacia como sus efectos adversos, (Rhone Poulenc, Depto. científico, 1982, Dreyfus, 1981).

De estos estudios se concluyó que el zopiclone:

- 1.- Induce rápidamente el sueño.
- 2.- Ofrece un sueño reparador.
- 3.- Tiene una vida media de 5 hrs.
- 4.- No tiene secuelas matinales al despertar.
- 5.- No tiene efectos de dependencia.
- 6.- Produce mínimos efectos secundarios.
- 7.- La dosis óptima es de 7.5 mg/noche.
- 8.- Los efectos colaterales están en proporción directa con el incremento de la dosis.
- 9.- Respeta el sueño fisiológico.
- 10.- En términos generales su efectividad hipnótica, comparada con los hipnóticos potentes benzodicepínicos es similar.
- 11.- Los efectos secundarios de zopiclone son mínimos comparados con los producidos por los hipnóticos benzodicepínicos.
- 12.- En pacientes pre-quirúrgicos no produce efectos significativos en la tensión arterial, ni en la coordinación psicomotora, ni en el estado de alerta.
- 13.- A la dosis de 5 mg. el zopiclone posee efectos ansiolíticos pero no hipnóticos, con prácticamente nulos efectos colaterales.
- 14.- A la dosis de 10 mg. tiene un marcado poder hipnótico pero con más efectos colaterales y es menos tolerado que el placebo.
- 15.- En los estudios de tolerancia en ancianos, por períodos de 9 meses, el medicamento es tolerado sin quejas mayores.

- 26
- 16.- A la dosis de 7,5 mg. los efectos negativos sobre la realización de actividades diversas son mínimos, incluso en personas trabajadoras.
  - 17.- En los pacientes con insuficiencia hepática severa, los resultados no son aún concluyentes, pero no han causado problemas especiales hasta el momento.
  - 18.- La dosis óptima en ancianos ha sido también de 7.5 mg.
  - 19.- En pacientes psiquiátricos la dosis efectiva y tolerada ha sido de 15 mg.
  - 20.- El principal efecto secundario a la dosis de 7.5 mg. es el sabor amargo de la boca.

A pesar de que algunos estudios llevados a cabo con zopiclone cuentan con algunos defectos metodológicos, la persistencia de los resultados en diversos estudios, confirman la eficacia del hipnótico ciclopirrolona denominado zopiclone. El cual produce efectos secundarios mínimos, comparado con las benzodiazepinas. Algunos estudios reportaron: 1 caso de leucopenia de 3000, y algunos otros mareos, trastornos gastrointestinales, y otras quejas somáticas que indican: que si bien la gran mayoría de los pacientes con insomnio crónico y los voluntarios sanos no refieren molestias por los efectos residuales de significancia clínica, algunos de ellos si las han reportado. Dreyfus, 1986.

Whzatley (1986) afirma respecto de zopiclone que: es un nuevo hipnótico no benzodiazepínico que provee la misma efectividad que el temazepan y requiere de otras evaluaciones para ubicarlo en el lugar que le corresponda para el tratamiento del insomnio. Representa el inicio de una nueva generación de hipnóticos con efectos equivalentes a las benzodiazepinas, pero con una mayor libertad para su uso, sobre todo en relación a los problemas que en la actualidad están produciendo las benzodiazepinas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

El insomnio es un síntoma frecuente en la práctica médica diaria, que afecta a pacientes tanto de la consulta externa como de hospitalización. Para el tratamiento del mismo se cuenta en la actualidad con diversos psicofármacos (6,23,9,12) los que más se emplean poseen mayor acción ansiolítica que hipnótica (Diacepam, clordiacepóxido y otros derivados de las benzodiazepinas), por lo que su efecto en el insomnio se encuentra limitado a ello. Existen otros medicamentos que poseen eficacia hipnótica comprobada, sin embargo los efectos colaterales que producen son indeseables (sonnolencia diurna, mareo, etc). El amplio y frecuente uso de las benzodiazepinas ha llegado a fomentar su abuso, además se ha demostrado dependencia al medicamento, e incluso, se han descrito síndromes de abstinencia intensos ante la supresión que llegan a ser graves y requieren de la hospitalización para su tratamiento. Este fenómeno caracterizado por insomnio, excitación psicomotriz, alteraciones de la conciencia etc. se ha explicado como una forma de dependencia física aún no corroborada en todos los casos. No obstante los fenómenos de dependencia psíquica son en sí mismos, un hecho que genera serias preocupaciones por la gran cantidad de personas involucradas en ello.

Por otra parte, es conocido el problema de que los psicofármacos hipnóticos de tipo benzodiazepínico se potencializan con el uso combinado de sustancias depresoras del S.N.C., entre ellas el alcohol es el más usado y esto agrega una preocupación adicional para el manejo de estos medicamentos.

Los efectos matinales después de su administración nocturna, en no pocas ocasiones, llegan a reducir ó a limitar las actividades productivas de las personas que los consumen.

Otros hipnóticos potentes como la Cloropromacina y otros derivados fenotiazínicos son útiles en el tratamiento del insomnio de pacientes psicóticos, poseen además de su bien reconocida utilidad en el tratamiento de este tipo específico de insomnio efectos colaterales delicados como hipotensión arterial etc.

Otro psicofármaco útil para el tratamiento del insomnio es la levomepromacina que aunque derivado de las fenotiazinas, ha demostrado su eficacia sin generar problemas de dependencia, aunque produce somnolencia diurna sobre todo cuando no se dosifica bien.

Entre los psicofármacos disponibles se enfrenta el problema de que no se cuenta con un hipnótico eficaz para el tratamiento del insomnio crónico, que tenga mínimos efectos colaterales (predominantemente diurnos) y con un riesgo mínimo o nulo de dependencia.

Los trabajos llevados a cabo con un nuevo psicofármaco no benzodiazepínico denominado "Zopiclone" (30, 31, 32, 33, 34, 35, 8), que pertenece a la familia de las ciclopirrolonas, han reportado características del producto químico, que en principio lo hacen más atractivo que los otros hipnóticos conocidos, entre las más importantes se encuentran las siguientes:

- 1.- Induce rápidamente el sueño.
- 2.- Respeta la organización fisiológica del sueño, incrementando su calidad.
- 3.- Se metaboliza rápidamente (vida media de 5 horas) los metabolitos intermedios son poco o nada activos.
- 4.- No produce efectos colaterales matutinos.
- 5.- El uso prolongado no produce dependencia, ni efectos secundarios adversos.

Esto hace factible poder contar con un psicofármaco no benzodiazepínico, útil para el tratamiento del insomnio crónico y de mayor beneficio para los pacientes.

Con base en lo anteriormente expresado, el planteamiento del problema se resume con la siguiente pregunta:  
¿Cuál es la eficacia y tolerancia clínica del medicamento hipnótico zopiclone, comparado con el Flunitrazepan, en pacientes con insomnio crónico.?

**Objetivo :**

Determinar en forma comparativa mejoría clínica, intensidad de efectos colaterales y desarrollo de tolerancia y dependencia entre zopiclone y flunitrazepam, en pacientes con insomnio persistente.

**Hipótesis :**

Zopiclone proporciona una mejoría clínica similar a la de flunitrazepam, con menor intensidad en los efectos colaterales y desarrollo de tolerancia y dependencia, en pacientes con insomnio persistente.

## DISEÑO EXPERIMENTAL

a) Tipo de estudio:

Doble ciego (con muestreo aleatorio)

b) Universo de estudio:

Estará integrado por un grupo de pacientes adultos entre los 18 y los 65 años de ambos sexos, que acudan a la consulta externa de la UMF-10, que padezcan insomnio, de al menos de 3 meses de duración, con una calificación mínima de 14 en la escala de intensidad de trastornos del sueño y por lo menos con 2 de los siguientes síntomas durante una noche típica de insomnio:

- \* Insomnio inicial: por lo menos de 45 minutos
- \* Insomnio intermedio: por lo menos con 2 despertares nocturnos.
- \* Tiempo del despertar intermedio: por lo menos de 30 minutos; y más de 30 minutos para volver a conciliar el sueño en cualquier despertar.
- \* Tiempo total de sueño: de 6 horas o menos (sin ser voluntario).
- \* Insomnio final: de por lo menos 2 horas
- \* Sueño considerado por el paciente como de no descanso (-sueño de "duerme-vela" -sensación de no haber dormido "bien" durante toda la noche-).

Que debido a la sintomatología, los pacientes demanden ó requieran de prescripción hipnótica.

Las pacientes mujeres del universo de estudio no deben estar embarazadas, ni deben tener alta probabilidad de estarlo, tampoco se incluirán a quienes se encuentren en período de lactancia.

**Tamaño de muestra:**

El tamaño de la muestra será de un mínimo de 40 y un máximo de 100 pacientes con insomnio, considerando que el mínimo requerido para un comportamiento normal de los sujetos es de 30 y que en los estudios de psicofarmacología clínica se recomienda como óptimo un tamaño de muestra de 30 - 50 sujetos, (Wittenborn J.R. 1982; Daniels, 1982).

~~Exclusiones~~

Todos los integrantes del universo de estudio no deberán estar ingiriendo las siguientes sustancias: neurolépticos, antidepresivos, psico-estimulantes, narcóticos o antitusígenos ó cualquier otro psicofármaco que interfiera con el sueño.

No deben ser adictos al alcohol, ni consumidores o adictos a otras drogas psico-activas.

No formarán parte del universo de estudio sujeto con historia o presencia actual de enfermedades psiquiátricas tales como: psicosis ( de cualquier tipo ); trastorno afectivo mayor; neurosis depresiva o disociativa. No se incluirán a quienes padezcan enfermedades hepáticas, renales, metabólicas o crisis epilépticas; ni a quienes no tengan manifestaciones clínicas de estas enfermedades pero presenten alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas, renales o hematólogicas que se les practiquen. Tampoco serán incluidos sujetos con hipersensibilidad o alergias a cualquier tipo de medicamento, a quienes se les haya hecho diagnóstico de Apnea nocturna, ni aquellos en los que se encuentre alguna contraindicación para el uso de benzodiazepinas ( v.g. miastenia gravis, insuficiencia respiratoria, etc.). Por último, tampoco se incluirán a sujetos con antecedentes de enfermedades que a juicio del médico:

- a) Puedan interferir con los parámetros farmacocinéticos v.g. enfermedad hepática o renal.
- b) Puedan interferir con los efectos de las drogas. v.g. hipertiroidismo, daño orgánico cerebral, etc.
- c) Puedan interferir con el examen o evaluación inicial v.g. retardo mental.



32

Proceso (ver anexo 1)

Durante la consulta habitual del médico familiar participante en la investigación, se localizará a los pacientes candidatos para ser incluidos en el ensayo clínico. A cada uno de ellos se le informará suficientemente sobre la investigación. Se solicitará su participación voluntaria, así como su compromiso por escrito en caso de aceptar (ver carta de aceptación del paciente en anexo instrumentos). Se le advertirá de su derecho de abandonar el estudio en el momento que así lo desee.

La asistente se consultorio, aplicará el Cuestionario General de Salud de 60 reactivos (CGS-60) y la escala de depresión de Beck, a todos los candidatos potenciales, una vez calificado lo entregará al médico familiar, quien procederá a la evaluación de pre-ensayo (visita-1), que consiste en aplicar la escala de datos personales del paciente (DPP) y la escala de intensidad de los trastornos del sueño (EITS). Si los criterios de exclusión se encuentran ausentes, si la EITS arroja un puntaje de 14 o más, si el CGS-60 es de menos de 26, si el Beck es inferior a 42; el sujeto puede incluirse en la investigación.

El médico familiar deberá asegurarse que el paciente tenga por lo menos 3 noches sin ingerir algún hipnótico. De esta manera se inicia la etapa "condiciones basales" (visita - 0), y se aplican: 1) El Cuestionario spiegel sobre el sueño (CSPIE); 2) Impresiones clínicas globales (ICG); 3) Examen físico (EXAFI); 4) Control de medicación anterior y efectos secundarios (COMES). Si se ratifica la ausencia de los criterios de exclusión, se pasa a la etapa de prescripción del medicamento. La asignación de los pacientes a Zopiclone 7.5 mg. y Flunitrazepan 1 mg., será aleatoria y doble ciego, la toma de medicación será diario por la noche, (ver anexo de procedimiento).

Se cita a los pacientes para siete días después "día 7 (visita 1)" el médico familiar aplica los mismos instrumentos que utilizó en la visita 0, si no detecta efectos colaterales graves que impidan al pa



Tiempo

El tiempo total que se empleará en cada paciente durante el ensayo clínico, será de un mínimo de 24 días y un máximo de 27.

Lo que incluye: 1) Un primer período de 3 noches sin medicamentos. 2) Un segundo período, de tratamiento con el hipnótico de 3 semanas de duración, y 3) Un tercer período, de retiro de la medicación substituída por el placebo, de 2 noches de duración.

Instrumentos (ver anexos)

- 1) Datos personales del paciente (DPP).

Es una escala codificada, que capta la información sobre los aspectos generales de identificación del paciente y algunos datos socio-demográficos. Registra información clínica, como el diagnóstico médico, la toma anterior de medicamentos, la sintomatología de los últimos 3 meses y los datos positivos de la historia clínica. Su aplicación es sencilla.

- 2) Escala de intensidad de los trastornos del sueño (EITS).

Está constituída por 6 reactivos, dirigido a investigar los fenómenos del sueño durante la noche anterior a la entrevista. Cada reactivo puede ser calificado en cinco modalidades específicas para cada uno de ellos. El valor de cada modalidad, es el peso del reactivo; el punto de corte utilizado es de 14, por lo que puntajes abajo de 14 no serán incluídos en el estudio.

- 3) Cuestionario Spiegel sobre sueño (CSPIE).

Es un instrumento integrado por 7 reactivos, dirigidos a investigar las alteraciones del sueño en el momento de iniciar la investigación; cada reactivo puede ser calificado en cinco modalidades. Se incluye un último reactivo que evalúa la percepción subjetiva del paciente en cuanto a la toma de la medicación.

Este cuestionario ha sido utilizado en otras investigaciones (Autret, E. 1987), donde ha mostrado el valor de su utilidad para la captación clínica del insomnio. ~~Tiene la ventaja de que al ser utilizado en otras investigaciones, los resultados puedan ser comparables.~~

- 4) **Impresiones clínicas globales (ICG).**  
Es una cédula de un solo reactivo que evalúa la percepción resumida del médico familiar sobre el paciente en cuanto a su estado de salud o tipo de enfermedad. El reactivo consta de 7 modalidades para su calificación.
- 5) **Examen físico (EXAFI).**  
Es una forma clínica que capta: peso, estatura, signos vitales y los hallazgos que hayan sido anormales en el paciente.
- 6) **Control de medicación y efectos secundarios (COMES).**  
Es una breve cédula que capta la información sobre la sintomatología expresada por el paciente, así como su grado de severidad en una escala de 3 modalidades, que guarda relación con los medicamentos prescritos. Registra también las acciones del médico familiar para limitar y eliminar tal sintomatología.
- 7) **Escala de intensidad de los síntomas de supresión (ISS).**  
Es una breve escala, que evalúa y capta, la sintomatología derivada específicamente por la supresión del medicamento. Los síntomas son cuantificados por su severidad y por su relación directa con el tratamiento.
- 8) **Reporte final del paciente (RFP).**  
Capta información sobre los casos de suspensión prematura del tratamiento y los comentarios finales del médico familiar respecto del paciente y la investigación.
- 9) **Cuestionario General de Salud, versión de 60 reactivos (CGS-60).** Es un cuestionario de origen inglés (Goldberg, 1970), adaptado y validado para la población mexicana (Padilla, 1984), que mide una amplia gamma de síntomas psicopatológicos predominantemente no psicóticos, dentro de las cuales se encuentra el insomnio, como un trastorno del sueño, la depresión, ansiedad etc. y ha mostrado su alcance en la práctica médica familiar del IMSS (Padilla y cols. 1985).

## B I B L I O G R A F I A

1. Abernethy D.R., Greenblatt D.J. and Shader R.I.. Benzodiazepine hypnotic metabolism: drug interactions and clinical implications. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:32-38.
2. Bixler E.O., Kales A., Soldatos C.R., Kales J.D., and Healey S.. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles - metropolitan area. Am J Psychiatry 1979; 136:1257-1262.
3. Czeisler C.A., Weitzman E.D., Moore-Ede M.C. and Zimmerman J.C.. Human Sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. Science 1980; 210:1264-1267.
4. Dement W. en: Salín-Pascual R.J. y de la Fuente J.R.. La manipulación del sueño como estrategia cronobiológica de investigación en psiquiatría. Salud Mental 1983; 6(4): 39-42.
5. Dement W.C. Normal sleep, disturbed sleep, transient and persistent insomnia. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:41-46.
6. Dettli L.. Benzodiazepines in the treatment of sleep disorders: pharmacokinetic aspects. Acta psychiatr-scand 1986; suppl. 332, 74:9-19
7. Duriez R., Barthelemy C., Rives H., Courjaret J., Gregoire J.. Traitement des troubles du sommeil par la zopiclone. - Thérapie 1979; 34:317-325.
8. Giercksky K.S., Wickstrom E.. A dose-response study in situational insomnia with zopiclone, a new tranquilizer. Clinical Therapeutics 1980; 3(1):21-27.
9. Griffiths A.N., Tedeschi G., Richens A.. The effects of repeated doses of temazepam and nitrazepam on several measures of human performance. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:119-126.

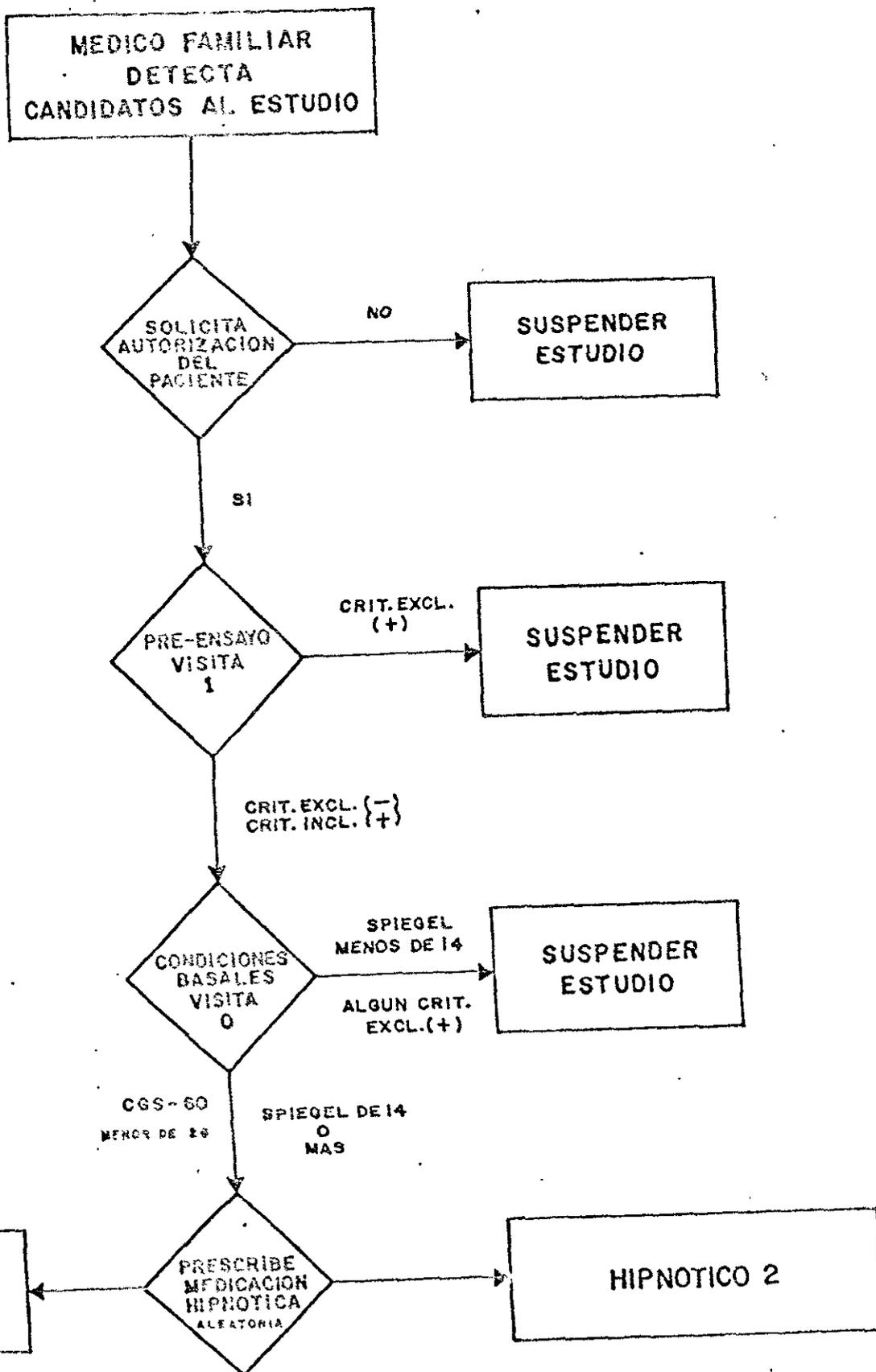
10. Haefeley W.E.. Aspectos conductuales y neurofarmacológicos de las sustancias utilizadas en la ansiedad y estados afines. En Lipton M.A., Di Mascio A., Killam K.F.. Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Barcelona: - Espaxs s.a., 1982: 1515-1532.
11. Healey E.S., Kales A, Monroe L.J. et al. Onset of insomnia: role of life-Stress events. Psychosomatic Medicine 1981; - 43 (5): 439-451.
12. Hindmarch I.. Psychopharmacological aspects of idiopathic and transient insomnia. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:47-54.
13. Hofferberth B.. Saccadic eye movements as a measure of residual effects: temazepam compared with other hypnotics. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:105-111
14. Jochemsen R., Breimer D.D.. Pharmacokinetics of temazepam compared with other benzodiazepine hypnotics-some clinical consequences. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:20-31
15. Insomnia: Scope of the Problem. In Kales A and Kales JD. Evaluation and treatment of Insomnia New York, USA: Oxford University Press, 1984: 36-55
16. Onset, Clinical Characteristics, and Behavioral Correlates. In Kales A and Kales J.D. Evaluation and Treatment of Insomnia New York, U.S.A.: Oxford University Press, - 1984:87-110.
17. Evaluation of Insomnio. In Kales A and Kales J.D. Evaluation and treatment of Insomnia New York, U.S.A.: Oxford University Press, 1984: 162-185.
18. Kales A., Soldatos C.R., Caldwell A.B. et al. Night mares: clinical characteristics and personality patterns. Am J Psychiatry 1980; 137:1197-1201.

19. Kales J.D., Kales A. Soldatos C.R., Caldwell A.B., Charney D.S., Martin E.D.. Night terrors. Arch Gen Psychiatry 1980; 37:1413-1417.
20. Kanto J.. The use of oral benzodiazepines as premedications: the usefulness of temazepam. Acta psychiatr scand - 1986; suppl. 332, 74:159-166.
21. Kripke D.F., Simons R.N., Garfinkel L., Hammond E.C.. - Short and long sleep and sleeping pills. Arch Gen Psychiatry 1979; 36:103-116.
22. Nicholsosn A.N., Stone B.M.. Hypnotics and transient insomnia. Acta psychiatr scand 1986; suppl, 332, 74: 55-59.
23. Nicholson A.N.. Drugs and impaired performance. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:60-64.
24. O'haulon J.F., Volkerts E.R.. Hypnotics and actual driving performance. Acta psychiatr scand 1986; suppl 332, 74:95-104.
25. Rickels R.. The clinical use of hypnotics: indication for use the need for a variety of hypnotics. Acta psychiatr scand 1986; suppl 332, 74:132-141.
26. Speelman R.D.. discriminative-stimulus effects of midazolam in squirrel monkeys: comparison with others drugs and antagonism by Ro 15-1788. J. Pharmacol Exp Ther 1985; 235 (2):456-462.
27. Sweetwood H., Grant I., Kripke D.F., Gerst M.S., Yager J.. Sleep disorder over time: psychiatric correlates among males. Brit J. Psychiat 1980; 136:456-462.
28. Wheatley D.. Insomnia in general practice: the role of temazepam and a comparison with zopiclone. Acta psychiatr scand 1986; suppl. 332, 74:142-148.

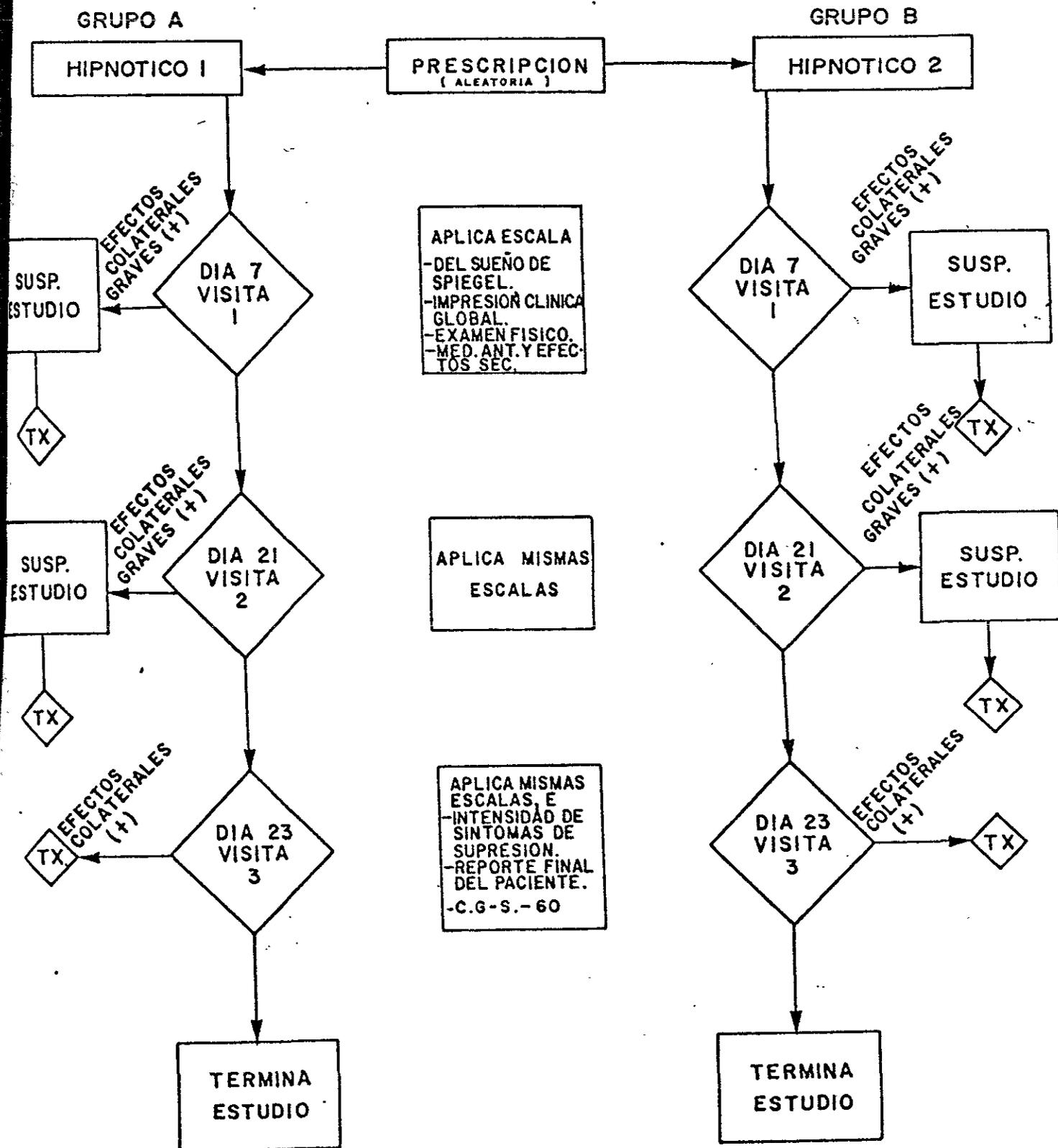
29. Wittenborn J.R., Pautas para ensayos clínicos en psicofarmacología. En Lipton M.A., Di Mascio A., Killam K, F., Psicofarmacología a los treinta años de progreso. Barcelona; Espaxs s.a., 1982:937-944.
30. Dreyfus JF, Zopiclone Clinical efficacy and tolerance. Symposium on Zopiclone, Rhone Poulenc, Laboratories. Tokio, July 17, 1981.
31. Dundee JW, Elwood Rj, Zopiclone As Oral Pre-Anaesthetic Medication: A preliminar y Dose Finding Study. -- Queen's University of Belfast, Departamento Científico Rhone Poulenc lab.
32. Inanaga K, et al. Prediction of Clinical Efficacy of Zopiclone By Utilizing two psychophysiological tools in Healthy Humans. Furome University, Japan. Departamento Científico Rhone Poulenc. Lab.
33. Kanno O. et Al. Effects of Zopiclone and Nitrazepam on Sleep ESG. in Healthy Volunteers. Department of Psychiatry, Teikyo University. Tokio, July 17, 1981.
34. Ensayo Clínico abierto comparativo con pacientes que padecen Insomnio. Departamento Científico, Thone Poulenc Lab. Diciembre de 1982.
35. Adjuntive treatment of Insomnia with Hypnotic Drugs. In Kales A. and Kales JD. Evaluation and treatment - of Insomnia, New York, U.S.A.: Oxford University Press, 1984: 249-281.
36. Dreyfus JF. Overall Clinical Summary of Zopiclone - - (27267 Rp). Reporte interno Rhone Poulenc Lab. 1986.
37. Karacau in: Bixler eo, et al prevalence of sleep disorders in the los Angeles Metropolitan Area. Am. J. Psychiatry, 1979; 136: 1257-1262.

- 41
38. Hammond in: Bixler eo obra citada
  39. Mc. Gie and Russell in: Bixler eo Obra citada.
  40. Kales A. in: Bixler eo, obrea citada.
  41. Bolter and Bauser in: Bixler eo obra citada.
  42. Dlin BM, Rosen H, et. al.  
The problem of sleep and Rest in the intensive care Unit.  
Psychosomatics 12: 155-163, 1971.
  43. Bixler eo in: Evaluation and treatment of insomnia, New -  
York, USA, Oxford University Press, 1984. 162-185.
  44. Murphy B. et. al. Sleep deprivation in patient Under going  
operation a factor in the stress of surgery.  
Br. Med. J. 2: 1521-1522, 1977.
  45. Autret, E; Mailland F; Autret A. Comparison of the Clinical  
hipnótico affects of Zopiclone and triazolam. Eur. J. Clin.  
Pharmacol (Germany, west). 31(5): 621-623, 1987.
  46. Goldberg, D.P. The detection of Psychiatric illness by -  
questionnaire; Oxford University Press, London. 1972.
  47. Padilla GP, Peláez O; Detección de trastornos emocionales  
en el primer nivel de atención médica. Salud Mental, 8(3):  
66-72, 1985.
  48. Padilla GP, Ezban M, Medina-Mora ME, El médico general en  
la detección de trastornos emocionales. Salud Pública Mex.  
26: 138-145, 1984.
  49. Wayne W. Daniel. Bioestadística base para el análisis de  
las ciencias de la salud. 1982. Capítulo 4, pag. 100. Ed.  
Limusa México.

# PROCESO ESQUEMATICO DEL ENSAYO " ZOPICLONE "



# PROCESO ESQUEMATICO DEL ENSAYO ZOPICLONE





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

JEFATURA DE SERVICIOS DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
SUBJEFATURA DE INVESTIGACION  
CONSEJO DE INVESTIGACION CIENTIFICA

Febrero 26, 1988

Ref. núm. 323.22/ 339

Dr. Carlos Pucheu Regis  
Coordinador de Psiquiatría y  
Salud Mental Clave 56  
Subdirección General Médica

El Consejo de Investigación Científica en su reunión regular que tuvo lugar el día 17 del presente mes, estudió la versión corregida del proyecto "Ensayo abierto comparativo entre zopiclone y flunitrazepam en pacientes con insomnio",

Tengo el agrado de hacerle saber que este organismo dictaminó que en su presente forma, este proyecto queda AUTORIZADO.

Lo que informo a usted para los fines a que haya lugar.

Atentamente,

Silvestre Frenk, M.C., M.S.P.  
Secretario del Consejo de  
Investigación Científica

SF'tere.

IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Subjefatura de Investigación

Mayo 30, 1989

M

Ofici@13.21/

932

Doctor Jorge Malpica y Rincón  
Jefe Delegacional de los Servicios  
Médicos  
Delegación No. 4, Valle de México

Por medio de la presente me permito presentar a sus finas atenciones a el doctor Jesús Ocampo Castañeda, Psiquiatra de nuestro Instituto, actualmente alumno de la Maestría en Ciencias Médicas en fase de ejecución de su proyecto de investigación "Eficacia clínica y potencial adictivo de Zoplicone en pacientes con insomnio psicofisiológico persistente".

Asimismo solicito a usted, si a bien lo tiene, girar oficio a los directores de las Unidades de Medicina Familiar Nos. 6, 10, 14 y 21 que están a su digno cargo, a efecto de que se le de el apoyo necesario para llevar a cabo la fase de reclutamiento de pacientes, necesaria para su investigación.

Sin más por el momento reitero a usted la seguridad de mi más distinguida consideración y agradezco de antemano el apoyo que nos pueda otorgar.

Atentamente,

  
Doctor Sergio Islas Andrade  
Jefe del Departamento de  
Coordinación de Investigación



SUBJEFATURA DE  
SERVICIOS MÉDICOS,  
Delegación No. 4

MAYO 31 1989

RECIBIDO

## I. DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño utilizado fue el de estudio comparativo doble ciego.

El tamaño de la muestra se obtuvo por métodos de cuota y por asignación aleatoria.

A cada uno de los grupos (A y B), se le hicieron las mismas evaluaciones, con los mismos instrumentos. En la primera consulta se hizo la evaluación clínica general y la aplicación de los criterios (de inclusión, no inclusión y exclusión). En la segunda consulta se midieron las condiciones para la obtención de la línea "base inicial". Fue entonces cuando se prescribió el medicamento correspondiente al grupo "A" y "B". Siete días después, se llevó a cabo la "primera evaluación" y sobre la toma del medicamento respectivo. En esta ocasión fueron empleados los instrumentos de evaluación que incluyeron las escalas siguientes: de sueño de Spiegel; de impresión clínica global; de examen físico; de evaluación del medicamento y de efectos secundarios. Quince días después (a la tercera semana de tratamiento, se llevó a cabo la "segunda evaluación" en la cual se realizaron las mismas mediciones que en la "primera".) A todos los pacientes se les substituyó el medicamento hipnótico por el placebo. Tres días después, se llevó a cabo la "última evaluación". En la que se aplicaron las mismas escalas de medición descritas, así como la escala de intensidad de síntomas de supresión y el reporte final de caso. Cada evaluación médica fue realizada por el médico (especialista en Medicina Familiar), coordinados y asesorados por uno de los psiquiatras investigadores.

Procedimientos Estadísticos.- Fueron obtenidas las frecuencias simples para cada uno de los reactivos y para cada una de las evaluaciones. Se utilizó la prueba Ji cuadrada ( $\chi^2$ ) para medir la significancia hasta el nivel de .05. También fue obtenida la media aritmética del puntaje total del cuestionario de Spiegel con su respectiva desviación estandar. Esto mismo se hizo para cada uno de los reactivos, utilizando la prueba "t" de Student para obtener un nivel de significancia de .05.

## II. DESCRIPCION GENERAL DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Fueron convocados para iniciar el estudio un total de 40 pacientes, que reunieron las características establecidas por los criterios de inclusión, exclusión y no inclusión.

Se dividieron en dos grupos de tratamiento: 20 pacientes para el grupo A para ser tratados con Flunitrazepan y 20 pacientes para el grupo B para recibir tratamiento con Zopiclone. Estos fueron reclutados, entre la población de pacientes con insomnio crónico del servicio de consulta externa, (Unidad de Medicina Familiar Número 10 del IMSS).

De los 40 pacientes seleccionados aleatoriamente, un paciente del grupo B, no fue incluido en el estudio por no haberse presentado a la evaluación inicial. Se presentaron a la "Visita Cero" 19 pacientes para el grupo de Zopiclone y 20 para el de Flunitrazepan (n=39). En la visita número "uno", un paciente del grupo "A" no se presentó. Por lo que formalmente se inició la investigación con 19 pacientes del grupo A y 19 pacientes del grupo B (n=38).

En la visita número "2", tres pacientes del grupo B desertaron, (dos de ellos por motivos personales) no atribuibles a la medicación y el otro por no haber percibido ninguna mejoría. Hasta este momento el tamaño de la muestra quedó integrado por 16 pacientes para Zopiclone y 19 para Flunitrazepan. En la visita número "3" un paciente del grupo B no se presentó, por lo que fue eliminado de la muestra. Finalmente el estudio concluyó con 15 pacientes del grupo Zopiclone y 19 del grupo Flunitrazepan, (n=34). Un total de 6 pacientes no fueron incluidos ante la imposibilidad de ser valorados.

## III. DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La medición de la psicopatología global de cada uno de los pacientes de ambos grupos, se obtuvo con el Cuestionario General de Salud (CCS) en su versión de 60 reactivos. La medición fue previa al inicio del tratamiento. El puntaje medio obtenido fue de 15.38 ( $\pm 7.02$ ) para el grupo tratado con Zopiclone y de 13.9 ( $\pm 8.0$ ) para el tratado con Flunitrazepan. Todo lo cual significa que los pacientes sufrían de alteraciones psicopatológicas leves, sin

diferencias significativas entre uno y otro grupo.

La sintomatología depresiva se investigó con el Inventario de Depresión de Beck. Los puntajes medios obtenidos fueron de 14 ( $\pm$  10.2) y 17.2 ( $\pm$  9.1) respectivamente para el grupo tratado con Zopiclone y Flunitrazepan, esto equivale a sintomatología depresiva leve.

El promedio de edad del grupo tratado con Zopiclone fue de 45.9 años y el tratado con Flunitrazepan de 49.6 años. El grupo que ingirió Zopiclone estuvo integrado por 26.4% de hombres y 73.6% de mujeres; el que tomó Flunitrazepan por 25% de hombres y 75% de mujeres. El promedio de peso para el grupo tratado con Zopiclone fue de 63.5Kg y para el tratado con Flunitrazepan de 66.5 Kg.; la estatura fue en promedio de 1.57 mts. y 1.53 mts. respectivamente. La T.A. y la F.C. no variaron significativamente a lo largo del estudio. El grupo tratado con Zopiclone tuvo en promedio 126/79 de T.A. y 74 de F.C.; el tratado con Flunitrazepan 120/76 y 75 de F.C.

Los antecedentes de importancia y la sintomatología actual fueron obtenidos a través de la historia clínica. Estas se reportan en el cuadro 17. La sintomatología orgánica no fue de suficiente intensidad para excluir a ningún caso del tratamiento experimental. En el cuadro 18, se reportan los principales problemas médicos asociados al insomnio que fueron registrados en ambos grupos.

La duración del insomnio antes de iniciar el tratamiento experimental fue en promedio de 1 año a 6 meses para el grupo tratado con Zopiclone y de 3 años 4 meses para el tratado con Flunitrazepan.

#### RESULTADOS EN EL INSOMNIO DE TIPO INICIAL (Reactivo 1 del Cuestionario de Spiegel)

##### "Visita (consulta) Cero"

En la muestra del grupo tratado con Zopiclone (n=19), el 58% padecía insomnio de tipo inicial y solo un paciente (5%) manifestó que el tiempo para empezar el sueño fue de breve a muy breve. En el grupo tratado con Flunitrazepan, el 65% reportó sintomatología de insomnio inicial y el 25% (5 pacientes), expresó que el tiempo para iniciar el sueño era de breve a muy breve. Estas diferencias

de frecuencias no fueron significativas ( $p > .05$ ). Los puntajes de calificación sobre el tiempo que los pacientes tardaban en dormirse, antes de iniciar el tratamiento fue de 2.35 ( $\pm .83$ ) para el grupo que tomó Zopiclone; y de 2.55 ( $\pm 2.51$ ) para el que tomó Flunitrazepan. Las diferencias entre las medias aritméticas no fueron significativas ( $p > .05$ ). La distribución de las calificaciones en la muestra de Zopiclone tendió con mayor homogeneidad hacia la calificación número 2, (presencia de insomnio de tipo inicial. En la muestra de Flunitrazepan la media fue más cercana a número 3 (se refiere al tiempo que es usual o al promedio para el inicio de dormir). La dispersión de las calificaciones puede observarse en el cuadro 2.

#### "Visita (consulta) Uno"

Una semana después de haberse iniciado el tratamiento para ambos grupos de pacientes, disminuyó el tiempo para iniciar el sueño, desapareció el insomnio de tipo inicial en el 68% de los casos tratados con Zopiclone y en el 94% de los tratados con Flunitrazepan. Solo el 21% del primer grupo reportaron continuar con insomnio de tipo inicial, (tendencias no significativas estadísticamente). El promedio de calificaciones obtenido por ambos grupos fue de 3.42 ( $\pm 1.49$ ) para el grupo "B" (Zopiclone) y 4.31 ( $\pm .60$ ) para el Grupo "A" (Flunitrazepan); este incrementó en las medias de las calificaciones de 2.31 a 3.42 y de 2.55 a 4.31 para uno y otro grupo respectivamente, confirma la mejoría clínica de los pacientes con insomnio de tipo inicial, de ambas poblaciones. Diferencia estadística  $P < .05$  (prueba de t).

#### "Visita (consulta) Dos"

Tres semanas después de tomar los medicamentos hipnóticos, el 100% de los pacientes tratados con Zopiclone reportaron la ausencia de insomnio de tipo inicial, mientras que en la muestra de Flunitrazepan la ausencia del mismo síntoma fue encontrado en el 89.4%. Estas diferencias no fueron significativas estadísticamente ( $p > .05$ ). Las medias aritméticas obtenidas para esta visita fueron de 4.18 ( $\pm .45$ ) y de 4.21 ( $\pm .62$ ) para el grupo "B" (Zopiclone) y "A" (Flunitrazepan) respectivamente. Estos valores permiten hacer evidente la disminución del tiempo para conciliar el inicio del sueño en ambos grupos, así como erradicación del insomnio inicial en la mayoría de los pacientes tratados con ambos hipnóticos.

Las diferencias entre las medias obtenidas no fueron significativas (p .05).

#### "Visita (consulta) Tres"

Se substituyeron los medicamentos hipnóticos por un placebo. En ambos grupos disminuyeron su frecuencia de pacientes en la calificación 4-5 (poco o muy poco tiempo) obtuvo 33.3% para el grupo tratado con Zopiclone y 42.1% para el tratado con Flunitrazepan tambien se vio incrementada la frecuencia en la clase 1-2 (largo o muy largo tiempo) 40% para el primer grupo y 36.8% para el segundo, lo cual permite constatar la reinstalación del insomnio inicial en algunos de los pacientes de ambos grupos. Las diferencias entre ambos psicofármacos y la toma del placebo fue significativa en .05%, lo cual manifiesta la superioridad del efecto hipnótico de ambos psicofármacos sobre el efecto del placebo. El promedio de calificaciones obtenida en esta "visita tres" fue de  $2.66 \pm 1.2$  y  $2.84 \pm 1.09$  para el grupo "B" (Zopiclone) y para el grupo "A" (Flunitrazepan) respectivamente. La comparación entre estas medias aritméticas con las obtenidas en la visita 1 y 2 para cada grupo, confirman la superioridad de los efectos de ambos psicofármacos sobre el placebo. Las diferencias obtenidas entre los puntajes obtenidos por el grupo tratado con Zopiclone y el grupo tratado con Flunitrazepan, no fueron estadísticamente significativas. Las frecuencias representativas de nueva presencia del insomnio de tipo inicial, mostraron incremento en esta "visita tres", sin embargo no llegaron a los valores primarios de la línea base para cada grupo. Véanse los cuadros 1 y 2.

RESULTADOS EN LA CALIDAD DEL SUEÑO (Reactivo dos del cuestionario de Spiegel).

Este reactivo evalúa la calidad del sueño a través de la pregunta ¿qué tan bien durmió? la cual siempre se mide con una escala de calificación que va de excelente a muy mal (5 a 1).

#### "Visita (consulta) Cero"

En ambos grupos predominaron las frecuencias de la clase 1 y 2, (correspondientes a muy mala o mala calidad del sueño).

La clase 3 (regular calidad del sueño) y la clase 4-5 (de buena a excelente calidad del sueño) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio.

#### "Visita Uno"

La calidad del sueño de ambos grupos de pacientes mejoró notablemente, con un ligero predominio del grupo tratado con Zopiclone, (73% versus 68% Flunitrazepan, en la clase 4-5). En la clase 3 (calidad de sueño regular) las frecuencias fueron más altas para el grupo que tomó Flunitrazepan. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > .05$ ). El promedio de calificaciones fueron más cercanas a la clase 4 en los dos grupos:  $3.73 \pm (1.14)$  (Zopiclone) y  $4.21 \pm (1.04)$  (Flunitrazepan). Las diferencias entre las medias aritméticas no tuvieron significancia estadística (prueba t).

#### "Visita (consulta) Dos" (tres semanas de tratamiento)

Ambos medicamentos mejoraron la calidad del sueño de los pacientes tratados, comparando los resultados con los obtenidos en la visita "uno", existe una ligera superioridad para el grupo tratado con Zopiclone, quien obtuvo el 100% de frecuencias en la clase 4-5 (bien-excelente) contra el 89% obtenido por el grupo tratado con Flunitrazepan. Estas diferencias no alcanzaron a ser significativas ( $p > 0.5$ ). El promedio del puntaje obtenido en esta visita, fue más cercano a cuatro (bien):  $3.93 (\pm .93)$  y  $4.25 (\pm .65)$  tanto para el grupo que ingirió Zopiclone como el que tomó Flunitrazepan. Los valores "t" no significativos ( $p > .05$ ).

#### "Visita (consulta) Tres" (empleo de placebo durante tres días)

La distribución de las frecuencias para ambos grupos fue similar a la del reactivo anterior. Disminuyeron las frecuencias en la clase 4-5, sin llegar a los mismos niveles de la línea base original (40% para el grupo tratado con Zopiclone y 42% para el tratado con Flunitrazepan). En la clase 1-2, los porcentajes se incrementaron (40% y 36.8% para uno y otro respectivamente), no llegaron tampoco a los niveles de la línea base. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, ( $p > .05$ ).

Las diferencias entre los resultados de la "visita 1 y 2" con los de la "visita 3" (placebo), son favorables a ambos psicofármacos con .05 (prueba t). Véanse los cuadros 3 y 4.

#### RESULTADOS EN LA DURACION DEL SUEÑO. (Reactivo tres del cuestionario de Spiegel)

Con este reactivo se evalúa la duración del sueño total, en una escala que va de cinco a uno: 1- sueño muy corto, 2-sueño de corto tiempo, 3-tiempo usual de dormir (promedio), 4-largo tiempo, 5-muy largo tiempo. Las calificaciones 1 y 2 corresponden clínicamente a la presencia de insomnio de tipo terminal. La número 3 puede interpretarse clínicamente como la permanencia del tiempo promedio o usual de dormir del sujeto sin la presencia de insomnio de tipo terminal. La calificación 4-5 constituye la ausencia de insomnio terminal, con ligera prolongación del tiempo de dormir que no es hipersomnio.

#### "Visita (consulta) Cero"

En la evaluación realizada, las frecuencias se acumularon en la clase 1-2, con casi el 90% para el grupo "B" (Zopiclone) y 95% para el grupo "A" (Flunitrazepan); en la clase 3 se encontraron el 10% y el 5% respectivamente. En la clase 4-5, no se reportaron casos.

#### "Visita (consulta) Uno" (Una semana de tratamiento)

Las frecuencias de la clase 4-5 se incrementaron en ambos grupos, 58% (11 casos) para el grupo que ingirió Zopiclone y 63% (12 casos) para el que tomó Flunitrazepan. En la clase 3 se incrementaron las frecuencias de ambos grupos, a 31% para el tratado con Zopiclone y 26% para el tratado con Flunitrazepan; en la clase 1-2, las frecuencias obtenidas fueron de 10.5% para ambos grupos. Las diferencias de frecuencia, entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas; pero las diferencias logradas por ambos grupos respecto de su propia "evaluación cero", fueron significativas al .05% (ji cuadrada). El puntaje promedio obtenido en esta "visita uno", fueron de 3.52 ( $\pm$ .96) y 3.73 ( $\pm$ .93) para el grupo tratado con Zopiclone y Flunitrazepan respectivamente. La diferencia entre ambas medias aritméticas no fue estadísticamente significativa al .05%.

### "Visita (consulta) Dos"

Las frecuencias de la clase 4-5 de ambos grupos, disminuyeron ligeramente con respecto de la visita anterior (43.7% para el ya tratado con Zopiclone y 57.8 para el tratado con Flunitrazepan). Se incrementaron las frecuencias de la clase 3, 50% para el primero y 42.1% para el segundo. Las frecuencias de la clase 1-2 disminuyeron en ambos grupos, lo cual significa, ausencia de insomnio de tipo terminal en la mayoría de los pacientes de ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ). Las medias aritméticas fueron de 3.68 ( $\pm 1.01$ ) para el grupo que se trató con Zopiclone y 3.73 ( $\pm .75$ ) para el que se trató con Flunitrazepan. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > .05$ , prueba t).

### "Visita (consulta) Tres" (ingesta de placebo durante 3 días)

Las frecuencias de la clase 4-5 disminuyeron considerablemente para ambos grupos. Se incrementaron las de la clase 1-2, para uno y otro grupo. Las diferencias en las frecuencias no fueron significativas al 0.5%, comparadas con las frecuencias obtenidas en las "visitas uno" y "dos" por cada uno de los grupos, los resultados, fueron favorables para ambos medicamentos hipnóticos con  $p < .05$  (Ji cuadrada). El promedio del puntaje obtenido en esta última visita fueron de 2.53 ( $\pm .96$ ) y 2.21 ( $\pm .95$ ) para los grupos tratados con Zopiclone y con Flunitrazepan respectivamente. Las diferencias no son estadísticamente significativas. Estos promedios son inferiores a los puntajes obtenidos en las visitas 1 y 2 con cada uno de los medicamentos, lo cual permite hacer evidente el efecto clínico de los psicofármacos respecto del efecto placebo. La significancia estadística fue de  $p < .05$ , (prueba t). Véanse los cuadros 5 y 6.

### RESULTADOS EN LOS DESPERTARES NOCTURNOS (Reactivo cuatro del cuestionario de Spiegel)

El insomnio intermedio fue evaluado, con la pregunta ¿con qué frecuencia se despierta?, medido con una escala de calificación de 5 a 1. La clase 4-5 significa raramente o nunca; 3 moderadamente frecuente con respecto al tiempo usual del sueño; y 1-2 muy frecuente o frecuentemente, (clínicamente equivale a insomnio de tipo intermedio).

ta (consulta) Cero"

Clase 4-5 obtuvo frecuencias de 10% para Zopiclone y 25% para Flunitrazepan. La clase 1-2 obtuvo 52.6% y 50.0% para ambos grupos.

ta (consulta) Uno"

ambos grupos disminuyó la frecuencia de despertares nocturnos, pasando en la clase 4-5 78.9% para el grupo tratado con Zopiclone y 78.6% para el de Flunitrazepan. En la clase 3 las frecuencias disminuyeron a 10.5% para Zopiclone y 5.2% para Flunitrazepan. En la clase 1-2 que mide la presencia de insomnio intermedio también disminuyó su frecuencia a 10.5 y 21% para Zopiclone y Flunitrazepan respectivamente. Lo cual significa que a la semana de tratamiento, la presencia de insomnio intermedio era mayor en los pacientes tratados con Flunitrazepan que son los tratados con Zopiclone. Pese a lo anterior la prueba Ji cuadrada no aportó valores estadísticamente significativos ( $p > .05$ ). En ambos grupos se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < .05$ ) con respecto a los valores obtenidos en la línea base del Estudio.

El promedio del puntaje alcanzado en esta "visita uno" fue de 3.91 ( $\pm 1.91$ ) y 3.80 ( $\pm 1.43$ ) favoreciendo al grupo tratado con Zopiclone, pero que estas diferencias entre ambas medias aritméticas no fueron estadísticamente significativas ( $p > .05$ ).

ta (consulta) Dos"

Mantuvieron las frecuencias altas en la clase 4-5 de ambos grupos, disminuyeron ligeramente para el grupo tratado con Flunitrazepan (84.2%). La clase 3 registró frecuencias de 25% para el grupo que tomó Zopiclone y 15.7% para el grupo que tomó Flunitrazepan.

En la clase 1-2 las frecuencias fueron bajas para ambos grupos. Las diferencias entre las frecuencias de ambos grupos, en las tres visitas, no fueron estadísticamente significativas ( $p > .05$ ). El promedio de puntaje obtenido en la "visita 2" fue de 3.87 ( $\pm 1.06$ ) y 4.36 ( $\pm 1.04$ ) para el grupo tratado con Zopiclone y con Flunitrazepan respectivamente. Las diferencias entre ambas medias aritméticas no fueron estadísticamente significativas ( $p > .05$ ).

### "Visita (consulta) Tres"

En la evaluación de la toma del placebo, las frecuencias de la clase 4-5, disminuyeron para ambos grupos: 33.3% para el grupo tratado con Zopiclone y 26.3% para el tratado con Flunitrazepan. En la clase 3 se incrementaron las frecuencias, 33.3% y 26.3% para el primero y el segundo grupo respectivamente. En la clase 1-2 también se incrementaron a 33.3% y 47.3% para uno y otro grupo respectivamente, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ( $p > .05$ ). El promedio del puntaje obtenido en esta "visita tres" fue de 2.86 ( $\pm 1.21$ ) y 2.73 ( $\pm 1.45$ ) para el grupo tratado con Zopiclone y con Flunitrazepan respectivamente.

La comparación de las frecuencias, y de las medias aritméticas del puntaje entre las visitas 1 y 2 versus la "visita tres", fue favorable para ambos, psicofármacos con respecto al placebo, ( $p < .05\%$ ). Véanse los cuadros 7 y 8.

### RESULTADOS DE LA FRECUENCIA DE LOS SUEÑOS (Reactivo 5 del cuestionario Spiegel)

La frecuencia de los fenómenos oníricos, no sufrió modificaciones significativas en ninguno de los dos grupos, tanto durante la toma de los psicofármacos, como durante la toma del placebo, con respecto a la línea de base ("visita cero"). El grupo tratado con Flunitrazepan modificó ligeramente la presencia de los fenómenos oníricos. Inicialmente disminuyó la cantidad de sueños de los sujetos investigados pero finalmente este grupo reportó un ligero incremento de los mismos. El promedio de los puntajes obtenidos por ambos grupos no tuvo importancia significativa a lo largo del estudio, ya que osciló alrededor del valor número cuatro (sueño poco frecuente), aunque hubo una desviación estándar ligeramente mayor para el grupo tratado con Flunitrazepan. Véanse los cuadros 9 y 10.

## RESULTADOS DE LA CONDICION MATUTINA (Reactivo 6 del cuestionario de Spiegel).

Este reactivo evalúa el estado matutino de los pacientes, en la mañana que sigue a la ingesta nocturna de los medicamentos, a través de la pregunta cómo se sintió por la mañana?. Se califica en una escala que va de excelente (valor 5) a muy mal (valor 1). La clase 4-5 corresponde a una condición buena o excelente; la 3 a una condición matutina regular; y la 1-2 a una condición mala o muy mala.

### "Visita Cero" (valores de la línea base)

Las frecuencias más altas en ambos grupos fueron las de la clase 1-2, representa una condición matutina mala y muy mala en la mayoría de los pacientes de ambas muestras. En el grupo "B" (Zopiclone), la frecuencia de pacientes que expresaron sufrir de una condición matutina mala y muy mala fue del 84%, en el grupo "A" (Flunitrazepan) fue de 60%. La clase 4-5 tuvo valores de menor frecuencia para ambos grupos, 5.26% para el tratado con Zopiclone y 15% para el tratado con Flunitrazepan. Lo anterior indica que (antes de iniciar el tratamiento) el grupo tratado con Zopiclone, tuvo más sujetos que reportaron mayor malestar matutino que los tratados con Flunitrazepan. El puntaje promedio, por cada grupo de estudio fue de 1.89 (+.79) para el primero y 2.20 (+.92) para el segundo.

### "Visita (consulta) Uno" (una semana de tratamiento).

La distribución de las frecuencias de ambos grupos fue la siguiente: el grupo tratado con Zopiclone disminuyó su frecuencia (respecto de la "Visita Cero") en la clase 1-2, al igual que el tratado con Flunitrazepan 15.7% para el primero y 5.26% para el segundo. En la clase 3 el grupo que tomó Zopiclone incrementó su frecuencia a 31.5% y el que ingirió Flunitrazepan lo disminuyó ligeramente a 21%. En la clase 4-5, ambos grupos de estudio incrementaron su frecuencia de pacientes. El tratado con Zopiclone obtuvo 52.6% y el tratado con Flunitrazepan 73.6%. Diferencias no significativas estadísticamente al .05% (Ji cuadrada).

La comparación de los resultados obtenidos por ambos grupos en esta "visita (consulta) uno", con los obtenidos en su correspondiente línea de base, hacen notar los beneficios obtenidos por los pacientes con una semana de tratamiento. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < .05$ ). El puntaje medio encontrado en cada uno de los grupos, confirma los resultados antes descritos: 3.42 ( $\pm .99$ ) y 3.94 ( $\pm .85$ ) para el grupo tratado con Zopiclone y con Flunitrazepan respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medias aritméticas de ambos grupos. ( $p > .05$ ).

#### "Visita (consulta) Dos"

Con tres semanas de tratamiento, ambos grupos bajo estudio incrementaron ligeramente sus frecuencias en la clase 1-2, (respecto de la visita (consulta dos)). El que ingirió Zopiclone obtuvo 18.75% y el que tomó Flunitrazepan 10.5%. En la clase 3, el grupo tratado con Flunitrazepan mantuvo su misma frecuencia de 21%, mientras que el tratado con Zopiclone obtuvo 25%. En la clase 4-5, el grupo que tomó Zopiclone logró obtener el 56% y el tratado con Flunitrazepan obtuvo 68.4%. Esto es, ambos grupos experimentales mantuvieron las frecuencias más altas en la clase buena-excelente, con ligero predominio por el grupo tratado con Flunitrazepan. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, ( $p > .05$  Ji cuadrada). El promedio de calificación fue ligeramente superior en el grupo tratado con Flunitrazepan versus el tratado con Zopiclone: 3.43 ( $\pm 1.07$ ) vs. 3.73 ( $\pm 1.04$ ). Diferencias no significativas estadísticamente ( $p > .05$ ).

#### "Visita (consulta) Tres" (toma de placebo)

Ambas poblaciones muestrales disminuyeron su frecuencia en la clase de condición matutina buena-excelente, el grupo tratado con Zopiclone obtuvo 20% (n=3) y tratado con Flunitrazepan 31.5% (n=6). Incrementaron las frecuencias de pacientes en las clases 3 y 1-2, respecto de las dos visitas previas sin llegar a los valores de la línea base. Estos resultados representan clínicamente los efectos benéficos de ambos psicofármacos sobre la condición matutina de los pacientes

tratados, en oposición a los efectos obtenidos por la ingesta de placebo. El promedio de puntaje obtenido en esta visita fueron: 2.66( $\pm$ 1.25) y de 2.89 ( $\pm$ 1.30) para el tratado con Zopiclone y Flunitrazepan respectivamente. Ver cuadros 11 y 12.

#### RESULTADOS DE LA EVALUACION GENERAL DE LA MEDICACION (Reactivo 7 del cuestionario de Spiegel).

Esta evaluación fue llevada a cabo a partir de la "visita (consulta) Uno", ya que en la "visita cero" aún no se iniciaba toma de los medicamentos. La escala de calificación fue de excelente (valor 5) a muy pobre (valor 1). La clase 4-5 corresponde a la calificación buena-excelente del medicamento, la clase 3 a la calificación moderada y la 1-2 a la calificación pobre o muy pobre de la medicación.

#### "Visita (consulta) Uno" (una semana de tratamiento).

Ambos grupos de estudio obtuvieron las frecuencias más altas de pacientes en la clase 4-5: 74% para el tratado con Zopiclone y 89% para el tratado con Flunitrazepan. Las frecuencias más bajas de pacientes las obtuvieron los dos grupos en las clases 3 y 1-2, ligeramente más altas para el grupo tratado con Zopiclone.

#### "Visita (consulta) Dos"

Ambos grupos de estudio mantuvieron sus frecuencias de pacientes más altas en la clase buena-excelente. El grupo tratado con Zopiclone incrementó (respecto de la visita anterior) ligeramente sus valores, obteniendo una frecuencia de 81% y el tratado con Flunitrazepan no la modifica (89%). En las clases 3 y 1-2, las frecuencias de los pacientes se mantuvieron bajas en ambos grupos. Ligeramente superiores para el grupo tratado con Zopiclone.

#### "Visita (consulta) Tres"

La toma de placebo, hizo disminuir las frecuencias de pacientes en la clase 4-5 y aumentar las de la clase 1-2.

Las diferencias entre el grupo tratado con Zopiclone y el tratado con Flunitrazepan no fueron estadísticamente significativas, ( $p > .05$ ).

Las medias aritméticas de calificación obtenidas por ambos grupos en las distintas visitas fueron:

En la "visita (consulta) uno", 3.63 ( $\pm 1.87$ ) para el grupo tratado con Zopiclone y 3.89 ( $\pm 1.42$ ) para el tratado con Flunitrazepam. En la "visita (consulta) dos" 3.87 ( $\pm 1.72$ ) y 4.15 ( $\pm 1.63$ ) y en la "tres" 2.73 ( $\pm 1.29$ ) y 2.84 ( $\pm 1.22$ ) para uno y otro grupo respectivamente. Las diferencias entre las medias aritméticas de ambos grupos, no fueron estadísticamente significativas, ( $p > .05$ ). Hubo diferencias significativas entre las medias aritméticas de las "visitas uno y dos" con la "visita tres" ( $p < .05$ , prueba de t). Ver cuadros 13 y 14.

#### RESULTADOS GLOBALES DEL CUESTIONARIO DE SPIEGEL SOBRE EL SUEÑO

El puntaje total del cuestionario de Spiegel sobre el sueño se obtuvo con la sumatoria de los valores obtenidos en cada reactivo. El significado del puntaje del cuestionario es el siguiente: mientras menor sea el puntaje, mayor es la sintomatología reportada por el paciente. El puntaje mínimo teórico que puede ser obtenido con el cuestionario es de 7 y el máximo de 35.

En el cuadro 15 se presentan los resultados de:

- 1) valores medios aritméticos a lo largo de todo el estudio
- 2) la comparación entre las medias aritméticas de ambos grupos
- 3) la comparación del incremento o disminución de la sintomatología del insomnio en los grupos investigados.

#### "Visita (consulta) Cero"

Ambos grupos de pacientes obtuvieron un puntaje promedio similar. El grupo tratado con Zopiclone obtuvo 15.73 ( $\pm 3.8$ ) y el tratado con Flunitrazepam 14.6 ( $\pm 3.5$ ). Significa que ambos grupos de pacientes presentaron antes del inicio del tratamiento sintomatología global de insomnio crónico más o menos de la misma intensidad.

#### "Visita (consulta) Uno" (una semana de tratamiento)

Los pacientes de los dos grupos en tratamiento, reportaron disminución notable, de la sintomatología global del insomnio que padecían. El grupo tratado con Zopiclone obtuvo una media de puntaje de 25.73 ( $\pm 5.6$ ) y el tratado con Flunitrazepam 28.05 ( $\pm 8.71$ ). Los valores medios aritméticos de este último, fueron ligeramente superiores a los del grupo tratado con Zopiclone, con una desviación estandar más amplia. Significa clínicamente que, así como hubo

más pacientes que mejoraron en este grupo, también hubo más pacientes con escasa mejoría respecto del grupo tratado con Zopiclone.

"Visita (consulta) Dos" (tres semanas de tratamiento)

Ambos grupos de estudio mantuvieron los puntajes medios en valores similares a los que obtuvieron en la "visita(consulta) uno". El grupo tratado con Zopiclone logró un promedio de 26.68 ( $\pm 4.42$ ) y el tratado con Flunitrazepan 27.94 ( $\pm 3.37$ ). Significa el mantenimiento de la mejoría de los pacientes en ambos grupos bajo tratamiento.

"Visita (consulta) Tres" (suspensión de los psicofármacos y toma de placebo)

Los valores medios del puntaje de ambos grupos disminuyeron, sin llegar a los valores obtenidos en su línea de base de la "visita cero". El grupo tratado con Zopiclone obtuvo un puntaje promedio de 20.4 ( $\pm 5.9$ ) y el tratado con Flunitrazepan de 20.26 ( $\pm 4.5$ ). Significa la eficacia clínica de ambos medicamentos hipnóticos en la mejoría clínica global de los pacientes con insomnio crónico, comparadas con el efecto obtenido por el placebo. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría clínica del insomnio lograda por uno y otro psicofármaco ( $p > .05$ ). Ver cuadro 15.

# RESULTADOS DE LA SEVERIDAD DEL INSOMNIO Y DE LA MEJORA CLINICA (Escala de Impresiones Clínicas Globales)

La comparación de las escalas de severidad del insomnio y de mejoría clínica global, es una comparación independiente del cuestionario del sueño de Spiegel. Ambas escalas van de la calificación 1 a la calificación 7. La escala de severidad, mide globalmente en un solo reactivo la intensidad global del insomnio antes de iniciar el tratamiento. La calificación 1 significa la ausencia de intensidad; 2 el borde de la enfermedad; 3 discretamente enfermo; 4 moderadamente enfermo; 5 marcadamente enfermo; 6 severamente enfermo; 7 extremadamente enfermo.

La escala de Mejoría Clínica Global, mide en un solo reactivo el grado de mejoría obtenido por el paciente durante el tratamiento.

La calificación 1 significa muy mejorado; 2 mejorado; 3 mínima mejoría; 4 sin cambios; 5 mínimo empeoramiento; 6 empeoramiento; 7 mucho peor.

La escala de severidad sirve de línea de base, para su comparación con la escala de Mejoría Clínica.

## "Visita (consulta) Cero"

La severidad global tanto del grupo tratado con Zopiclone como el tratado con Flunitrazepan, fue de una calificación promedio cercano a 4. Los valores se dispersaron más en el grupo "A" (Flunitrazepan) (1.33 versus .52). Sin diferencias estadísticamente significativas, ( $p > .05$ ).

## "Visita (consulta) Uno"

En una semana de tratamiento, ambos grupos obtuvieron su puntaje promedio de la escala de mejoría de 2.25 ( $\pm 1.4$ ) el grupo tratado con Zopiclone y a 1.94 ( $\pm .51$ ) el tratado con Flunitrazepan. Valores cercanos a la calificación 2, habiendo algunos pacientes muy mejorados (calificación 1) y otros con mínima mejoría (calificación 3). Las diferencias entre las calificaciones promedio obtenidas en la severidad medida en la "visita cero" y los obtenidos en la escala de mejoría clínica, después de una semana de tratamiento (en ambos grupos), fue estadísticamente significativa ( $p < .05\%$ ).

### "Visita (consulta) Dos" (tres semanas de tratamiento)

Los valores promedio de la mejoría clínica, se mantuvieron alrededor de la misma calificación obtenida en la visita inmediata anterior: 2.12 ( $\pm$ .86) y 2.0 ( $\pm$ .45) para los grupos tratados con Zopiclone y con Flunitrazepam respectivamente. Significa clínicamente que ambos psicofármacos, mantuvieron su efecto hipnótico eficaz en la mayoría de los pacientes de sus respectivos grupos.

### "Visita (consulta) Tres"

La substitución de los psicofármacos por la ingesta de placebo en ambos grupos, incrementó los valores medios de calificación, a casi los valores iniciales: 3.92 ( $\pm$ 1.59) para el grupo tratado con Zopiclone y 3.21 ( $\pm$ 1.82) para el tratado con Flunitrazepam. Lo cual representa una calificación promedio cercana a 4, sin que haya existido en promedio empeoramiento de la sintomatología global del insomnio.

La comparación entre las medias aritméticas obtenidas en la "visita dos" y las obtenidas en la "visita tres" (placebo), fueron favorables para ambos medicamentos hipnóticos, con significancia estadística de  $p < .05\%$  (prueba "T"). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes tratados con Flunitrazepam y los tratados con Zopiclone, manteniendo calificaciones medias similares en todas las visitas o evaluaciones.

## CONCLUSIONES

1. Zopiclone es un psicofármaco no benzodiazepínico (del grupo de las ciclo pirrolonas) que a dosis (estándar única) de 7.5mg administrada cada noche produce evidentes efectos hipnóticos que mejoran el insomnio (crónico).
2. Zopiclone demostró ser un medicamento útil para el tratamiento del insomnio de tipo inicial en el 84% de los pacientes estudiados (durante tres semanas).
3. Zopiclone mejora la calidad del sueño calificándose ésta de buena-excelente en el 86% de los pacientes tratados.
4. Zopiclone suprime las manifestaciones del insomnio de tipo final en el 81% de los pacientes a los que se administró el medicamento.
5. Zopiclone elimina la interrupción del sueño (insomnio intermedio) y mantiene la mejoría clínica en el 91% de los pacientes tratados.
6. Zopiclone no modifica la presencia ni la frecuencia de los fenómenos oníricos durante el tratamiento.
7. Zopiclone fue bien tolerado por los pacientes. Ninguno de ellos abandonó el tratamiento por efectos indeseables o colaterales. Solo un caso suspendió el medicamento por no percibir mejoría en el insomnio.
8. Los pacientes tratados con Zopiclone mejoraron considerablemente la sintomatología del insomnio que padecían. Esto se midió mediante el puntaje global del Cuestionario de Spiegel sobre el sueño (diferencia de más de 10 unidades totales respecto de su línea de base). Lo cual orienta a confirmar la efectividad del medicamento hipnótico sobre los pacientes con insomnio crónico.

9. En promedio los pacientes tratados con Zopiclone mantuvieron la condición clínica global de "caso mejorado", medido a través de la escala de impresiones clínicas globales.
10. Los médicos familiares que participaron en el estudio y el 77% de los propios pacientes tratados calificaron al Zopiclone como un medicamento hipnótico de bueno a excelente.
11. Cuando se incluyen en el total de casos tratados, a los pacientes que obtuvieron resultados moderados (calificados por médicos y pacientes), la efectividad clínica del medicamento se manifestó en el 92% de la muestra estudiada. Solo en dos casos (8%) la efectividad fue calificada de pobre efecto hipnótico.
12. Después de tres semanas de tratamiento con Zopiclone 50% de los pacientes tratados (9 casos) reportaron que además de la mejoría del insomnio percibían sentirse bien o en condiciones excelentes durante la mañana en que se les preguntó. El 25% (4 casos) manifestaron sentirse en condiciones regulares y el 18% (3 casos) reportaron sentirse de mal a muy mal durante la mañana.
13. Síntomas de supresión al suspender la ingesta de Zopiclone: nueve pacientes reportaron haberlos sufrido, tres de ellos, tenían el antecedente de utilizar benzodiazepinas durante más de 1 año y requirieron reinstalar el tratamiento anterior, porque reapareció el insomnio de nueva cuenta. En los otros 6 pacientes los síntomas consistieron en: sudoración (3 casos) cefalea (1 caso), reaparición del insomnio sin necesidad de reinstalar el antiguo tratamiento (2 casos).
14. Entre el Zopiclone y el Flunitrazepan no se hizo evidente que hubiera diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05\%$ ) en el efecto hipnótico de cada uno de los medicamentos ni en la mejoría clínica de los pacientes.

15. Los efectos clínicos en la mejoría del insomnio, producidos tanto el Zopiclone como el Flunitrazepam, fueron definitivamente superiores a los efectos del placebo, ( $p < .05\%$ ).
16. Los efectos colaterales de los medicamentos empleados, consistentes en somnolencia diurna y dificultad para el despertar matutino, fueron más frecuentes con el Flunitrazepam que con el Zopiclone. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.
17. Zopiclone es un psicofármaco (de nueva generación) que puede ser considerado como una de las alternativas eficaces para el tratamiento del insomnio crónico.

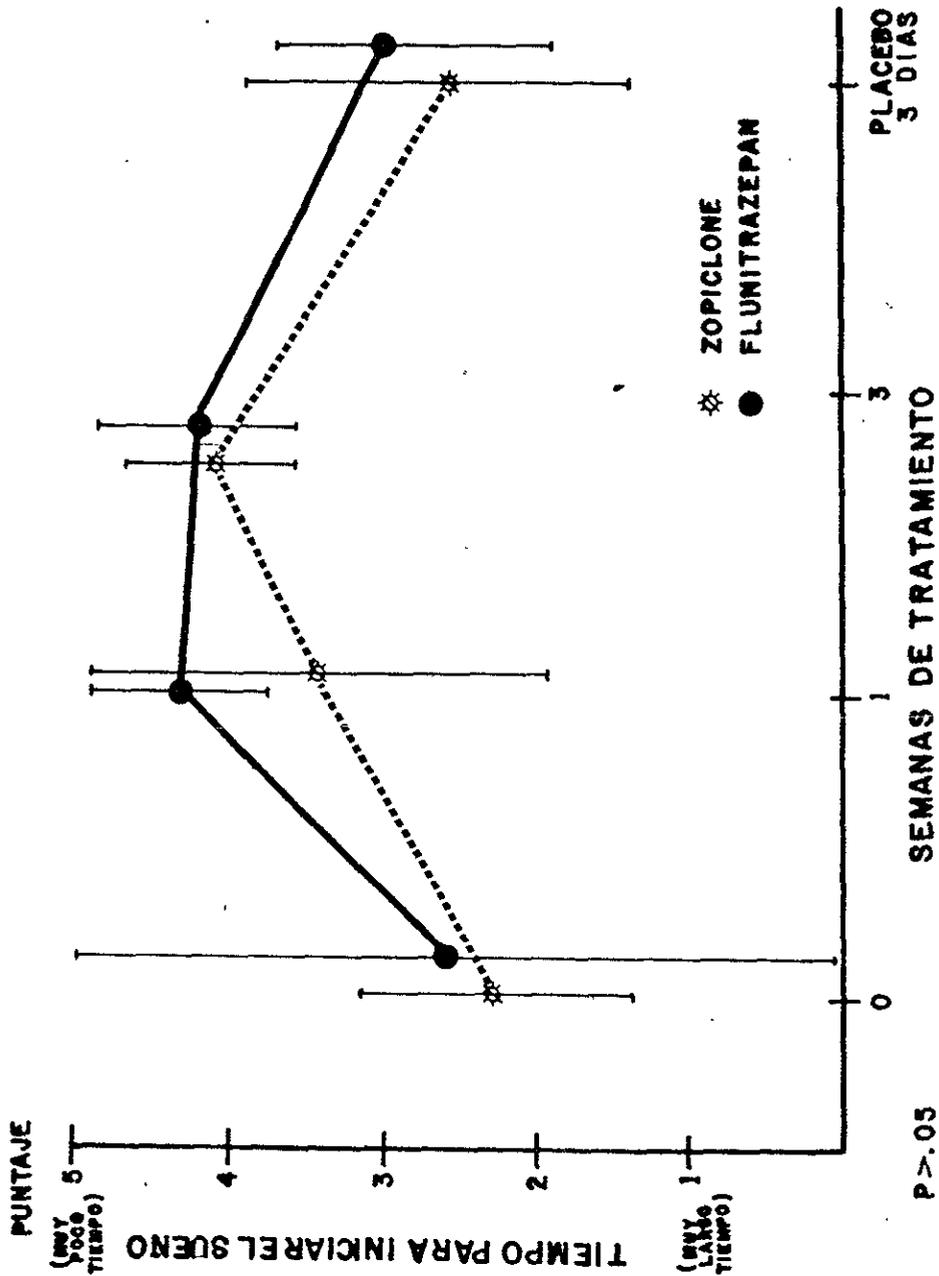
Porcentaje de pacientes  
 las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacien-  
 tes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo uno de los cuestio-  
 narios de Spiegel sobre el sueño, (cuánto tiempo tarda en dormirse?). IMSS 1968.

CLASE	VISITAS (CONSULTAS)										
	DIA					NOX					TOTAL
	Z	F++	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	
4-5 (poco a muy poco tiempo)	1(5.2%)	5(25%)	13(65.4%)	18(94.7%)	16(100%)	17(89.4%)	5(33.3)	8(42.1)			
3 (tiempo promedio)	7(36.6%)	2(10%)	2(10.5%)	1(5.2%)	0(0%)	2(10.5%)	4(26.6)	4(21.0)			
1-2 (largo a muy largo tiempo)	11(57.8%)	13(65%)	4(21.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(40)	7(36.8)			
TOTAL 100%	19	20	19	19	16	19	15	19			

+ Zopiclone  
 ++ Flunitrazepam

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) en cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo No. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1968.

GRUPOS DE ESTUDIO	VISITAS (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (grupo "B")	$\bar{X}$ 2.31 D.E. $\pm 1.83$	3.42 $\pm 1.49$	4.18 $\pm 1.45$	2.66 $\pm 1.2$
FLUNITRAZEPAN (grupo "A")	$\bar{X}$ 2.55 D.E. $\pm 2.51$	4.31 $\pm 1.60$	4.21 $\pm 1.62$	2.84 $\pm 1.09$



CUADRO 3

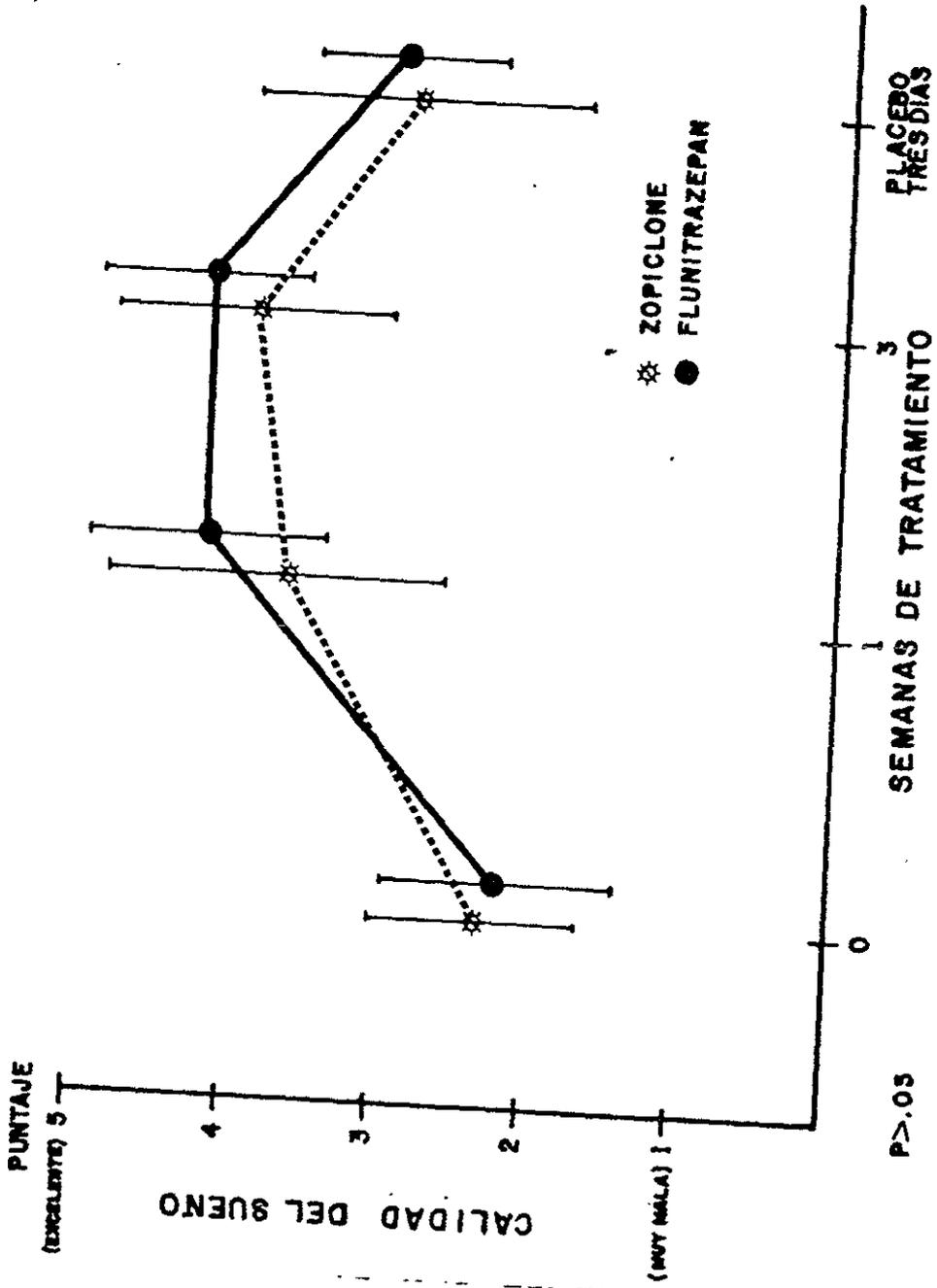
Porcentajes de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental en las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Dcs. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño, (calidad del sueño). IMSS 1988.

CLASE	VISITAS (consultas)											
	PRIMERA				SEGUNDA				TERCERA			
	Z	F	F	Z	Z	F	F	Z	Z	F	F	Z
4-5 (bien-excelente)	1(5.2%)	3(15%)	14(73.6%)	13(68.4%)	16(100%)	17(89.47%)	6(40%)	8(42.10%)				
3 (regular)	7(36.8%)	3(15%)	2(15.76%)	6(31.5%)	0(0%)	2(10.52%)	3(20%)	4(21.05%)				
1-2 (muy mala-mala)	11(57.8%)	14(70%)	2(10.52%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	6(40%)	7(36.84%)				
TOTAL (100%)	19	20	19	19	16	19	15	19				

CUADRO 4

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de las calificaciones obtenidas por cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Dos. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 2.36 $\pm$ .77	3.73 $\pm$ 1.14	3.93 $\pm$ .93	2.8 $\pm$ 1.1
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 2.20 $\pm$ .51	4.21 $\pm$ 1.04	4.26 $\pm$ .65	3.0 $\pm$ .68



CUADRO 5

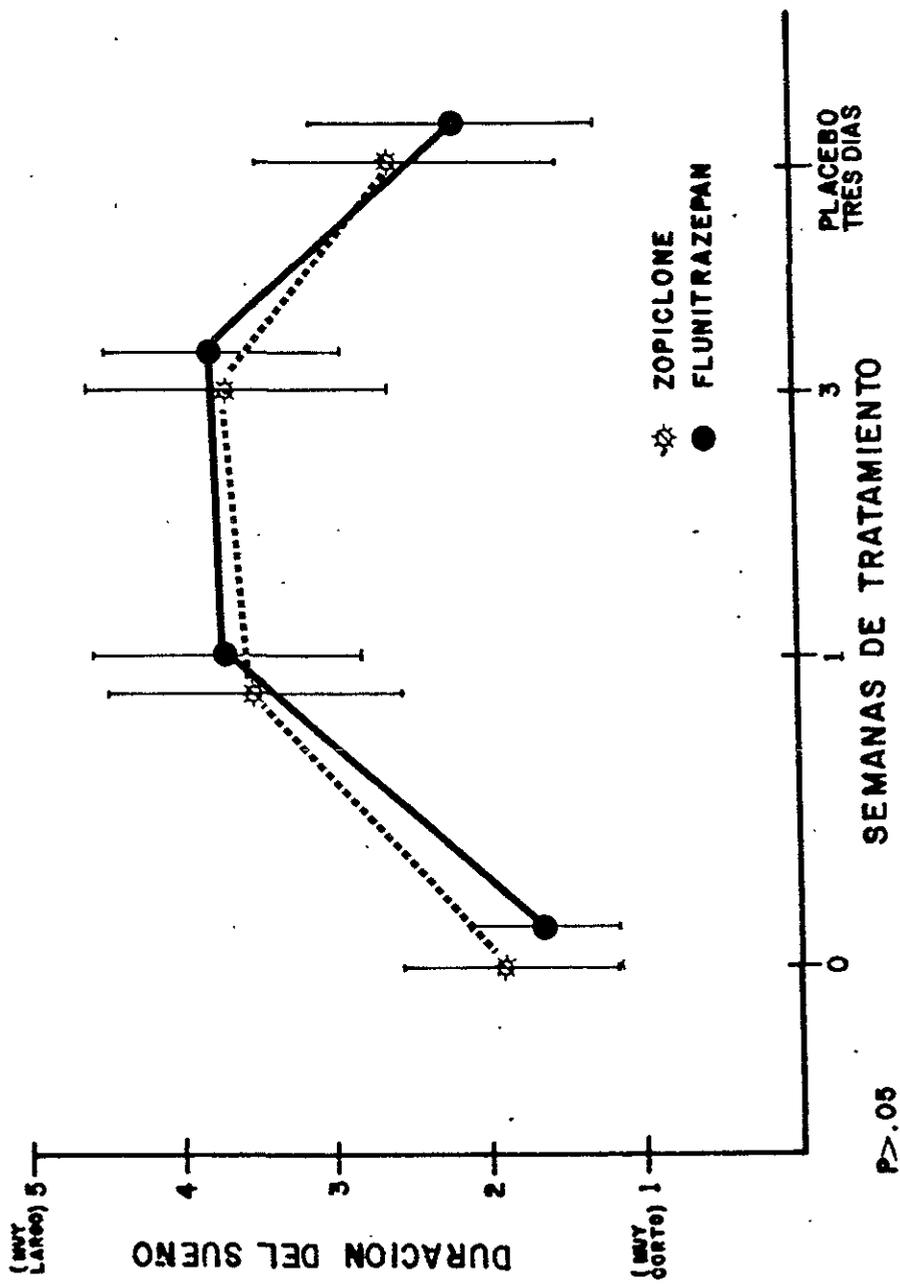
Porcentaje de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental en las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Tres. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño (cuánto tiempo durmió?). IMSS 1988.

CLASE	VISITAS (consultas)											
	UNO				DOS				TRES			
	F	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	Z
(largo-muy largo t.)	0	11(57.8%)	12(63.1%)	7(43.7%)	11(57.9%)	2(13.3%)	2(10.5%)					
3	2(10.5%)	1(5.2%)	5(26.3%)	8(50%)	8(42.10%)	7(46.6%)	5(26.5%)					
1-2												
(corto-muy corto t.)	17(89.47%)	19(95%)	2(10.5%)	1(6.2%)	0-	6(40%)	12(63.1%)					
TOTAL (100%)	19	20	19	16	19	15	19					

CUADRO 6

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de las calificaciones obtenidas por cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Tres. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 1.89 $\pm$ .73	2.52 $\pm$ .96	2.68 $\pm$ 1.01	2.53 $\pm$ .96
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 1.63 $\pm$ .47	2.73 $\pm$ .93	2.73 $\pm$ .75	2.21 $\pm$ .95



CUADRO 7

Porcentaje de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental, en cada una de las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepan. Reactivo Cuatro. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño, (despertares nocturnos). IMSS 1988.

CLASE	VISITAS							
	PRIMERA		SEGUNDA		TERCERA		CUARTA	
Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	
2(10.5%)	5(25%)	15(78.9%)	14(73.6%)	11(68.7%)	16(84.2%)	5(33.3%)	5(26.3%)	
7(36.8%)	5(25%)	2(10.5%)	1(5.2%)	4(25%)	3(15.7%)	5(33.3%)	5(26.3%)	
10(52.6%)	10(50%)	2(10.5%)	4(21.0%)	1(6.2%)	0	5(33.3%)	9(47.3%)	
19	20	19	19	16	19	15	19	

CLASE  
4-5  
(ente-nunca)

3  
adacente frec.)

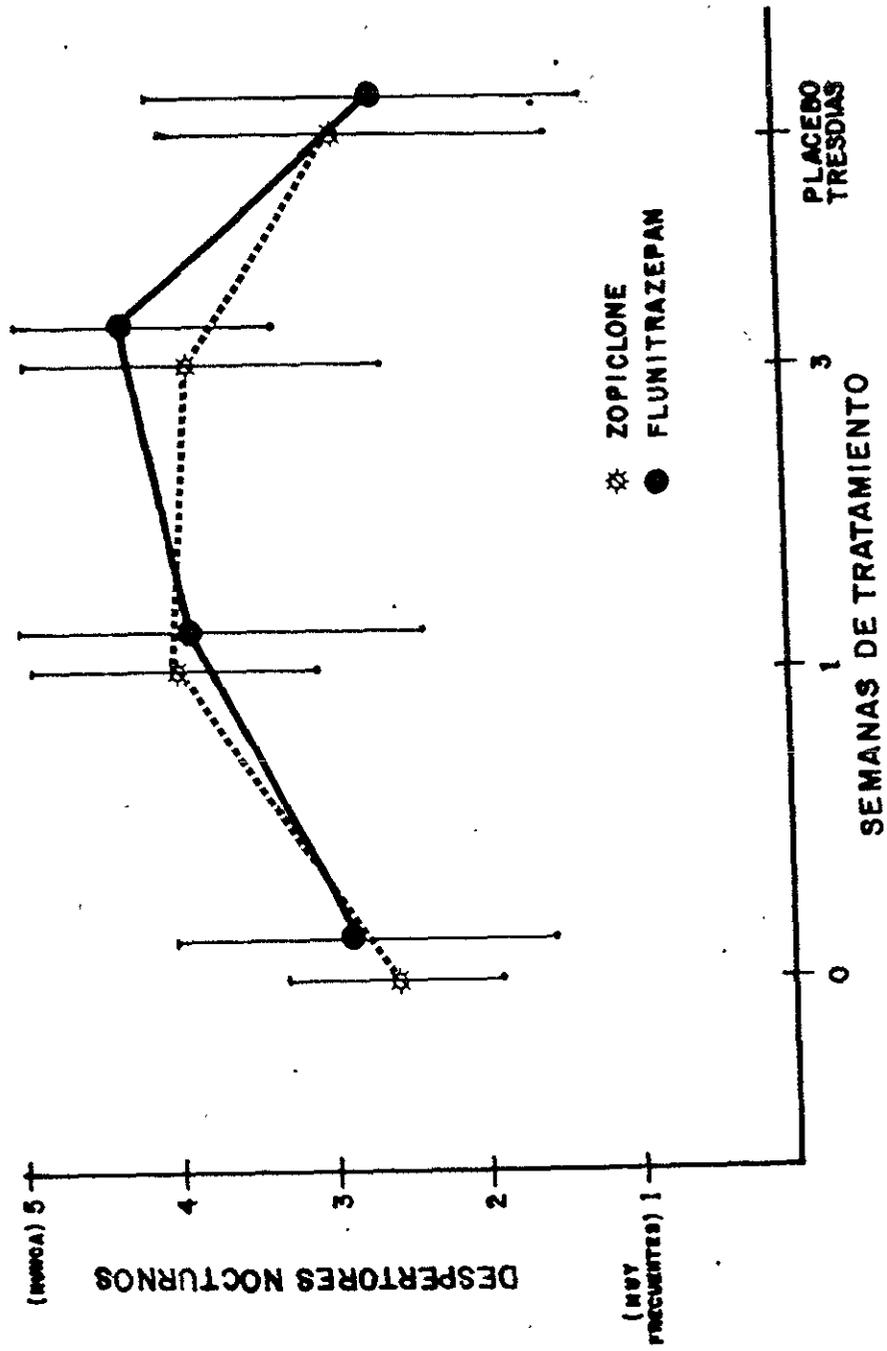
1-2  
ente-muy frec.)

TOTAL

CUADRO 8

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.), de las calificaciones obtenidas por cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepan. Reactivo Cuatro. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 2.57 $\pm$ .71	4.00 $\pm$ .91	3.87 $\pm$ 1.06	2.86 $\pm$ 1.21
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 2.80 $\pm$ 1.20	3.80 $\pm$ 1.43	4.36 $\pm$ 1.04	2.73 $\pm$ 1.45



CUADRO 9

Porcentajes de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental, en cada una de las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Cinco. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. (sueños). ISS 1988.

CERO	VISITAS (consultas)																					
	PRÓ				DOS				TRES													
	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	Z	F										
14(73.6)	13(65)	14(73.6)	15(78.9)	12(75)	12(63.1)	11(73.3)	12(63.1)	4(21.0)	2(10)	3(15.7)	1(5.26)	3(15.7)	2(10.5)	3(15.7)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)	2(10.5)
19	20	19	19	19	16	19	19	15	19	15	19	19	15	19	15	19	15	19	15	19	15	19

CLASE  
4-5

(como score)

3  
amente)

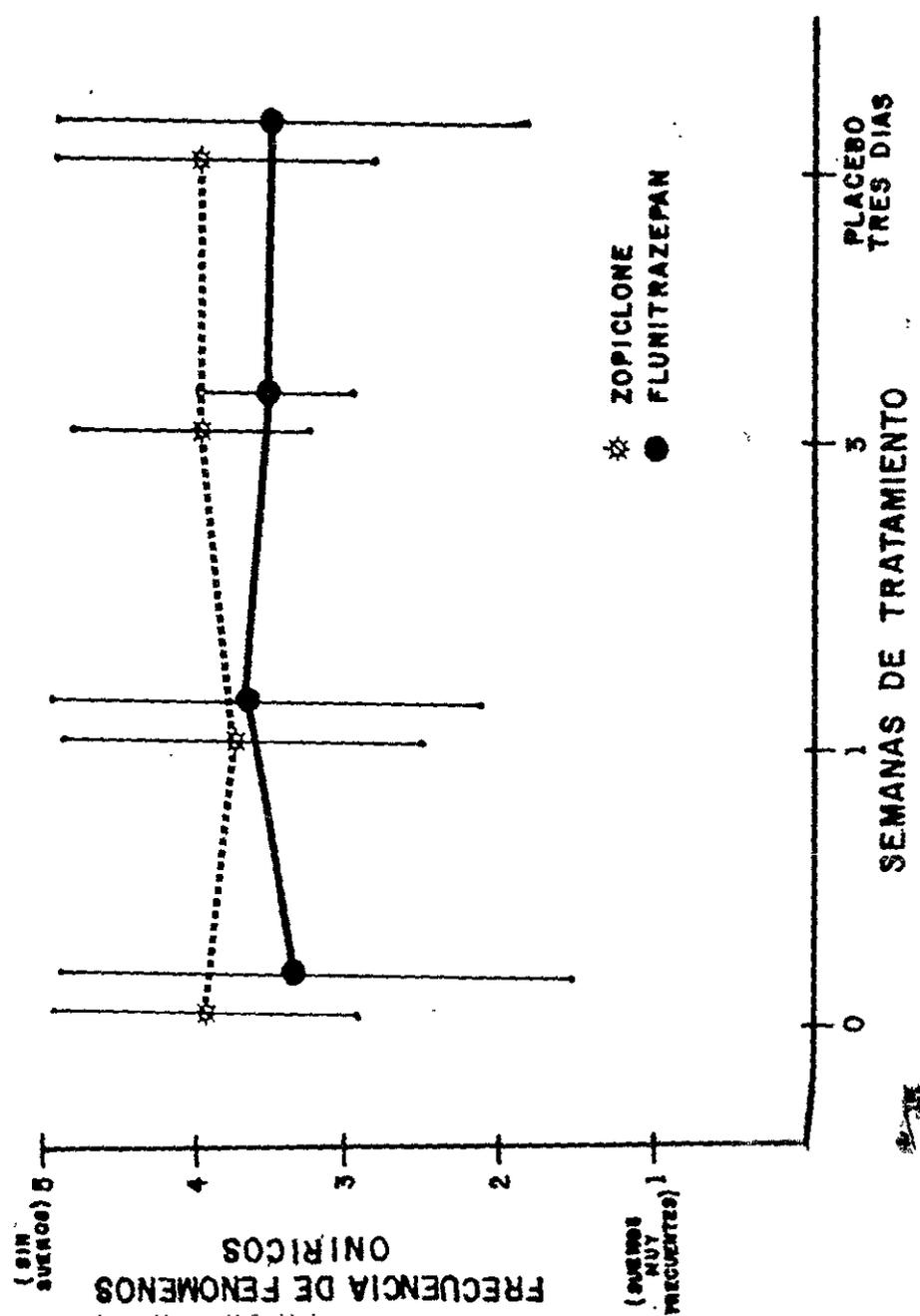
1-2  
y frecuente)

TOTAL (100%)

CUADRO 10

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de las calificaciones obtenidas por cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego con pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Cinco. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (consulta)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 4.0 $\pm 1.02$	3.78 $\pm 1.17$	4.06 $\pm 0.75$	4.13 $\pm 1.26$
FLUNITRAZEPAM (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 3.3 $\pm 1.6$	3.75 $\pm 1.51$	3.63 $\pm 0.54$	3.57 $\pm 1.72$



CUADRO 12

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de las calificaciones obtenidas por cada Grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Cooperativo Doble Ciego de pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepan. Reactivo Seis. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 1.89 $\pm$ .79	3.42 $\pm$ .99	3.43 $\pm$ 1.07	2.66 $\pm$ 1.25
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 2.20 $\pm$ .92	3.94 $\pm$ .85	3.73 $\pm$ 1.04	2.89 $\pm$ 1.30

CUADRO 11

Porcentajes de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental, en cada una de las cuatro visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Seis. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño (condición matutina). IMSS 1985.

CLASE	VISITAS (consultas)							
	1 <sup>ra</sup>		2 <sup>a</sup>		3 <sup>a</sup>		4 <sup>a</sup>	
Z	F	Z	F	Z	F	Z	F	TOTAL
1 (5.26%)	3 (15%)	10 (52.6%)	14 (73.6%)	9 (56%)	13 (68.41%)	3 (20%)	6 (31.5%)	6 (31.5%)
2 (10.5%)	5 (25%)	6 (31.5%)	4 (21.0%)	4 (25%)	4 (21.05%)	5 (33.3%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
3 (16.84%)	12 (60%)	3 (15.7%)	1 (5.26%)	3 (18.75%)	2 (10.5%)	7 (46.6%)	8 (42.1%)	8 (42.1%)
TOTAL (100%)	19	20	19	19	16	19	15	19

CLASE  
4-5

excelente)

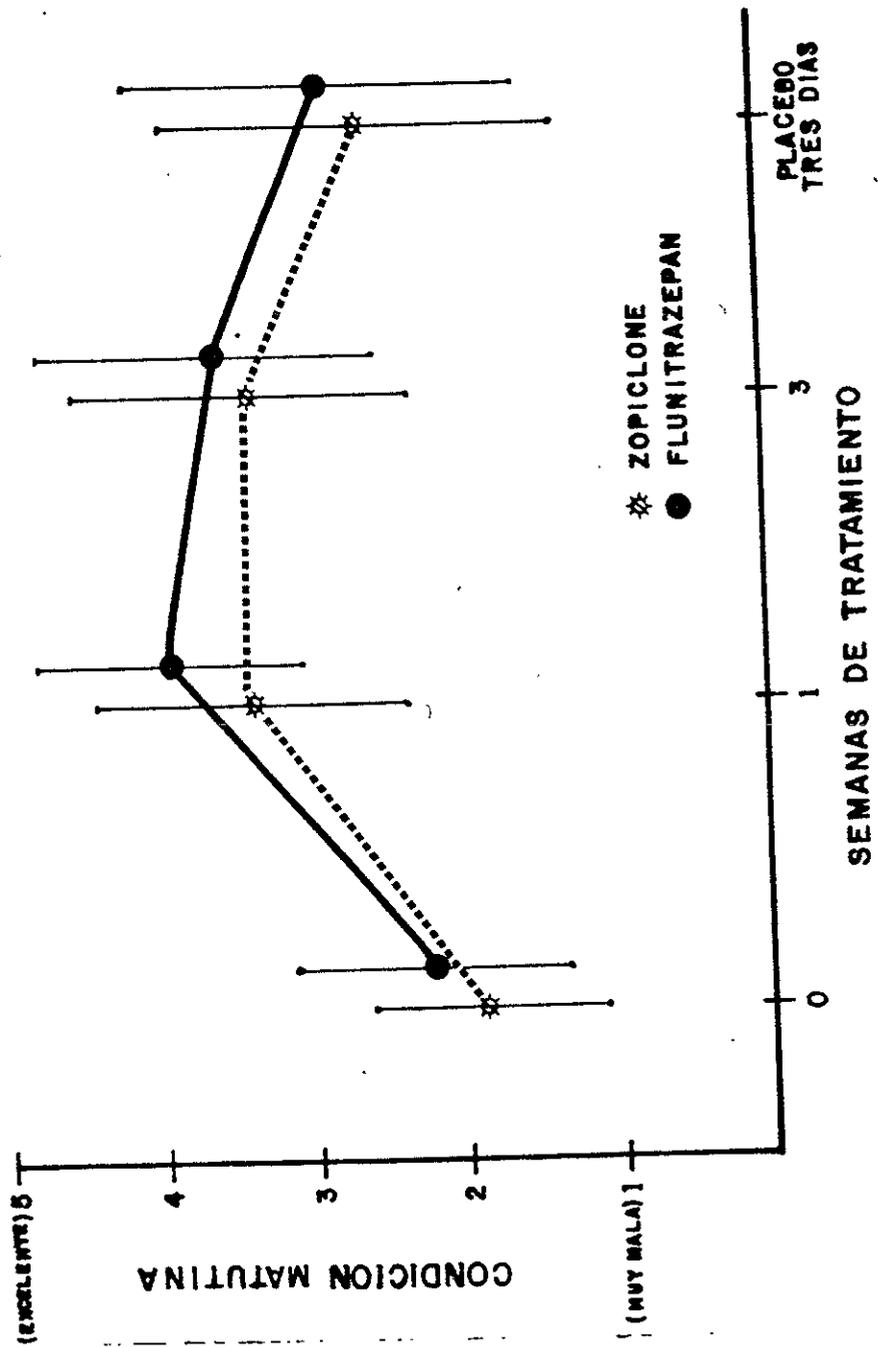
3

regular)

1-2

muy mala)

TOTAL (100%)



CUADRO 13

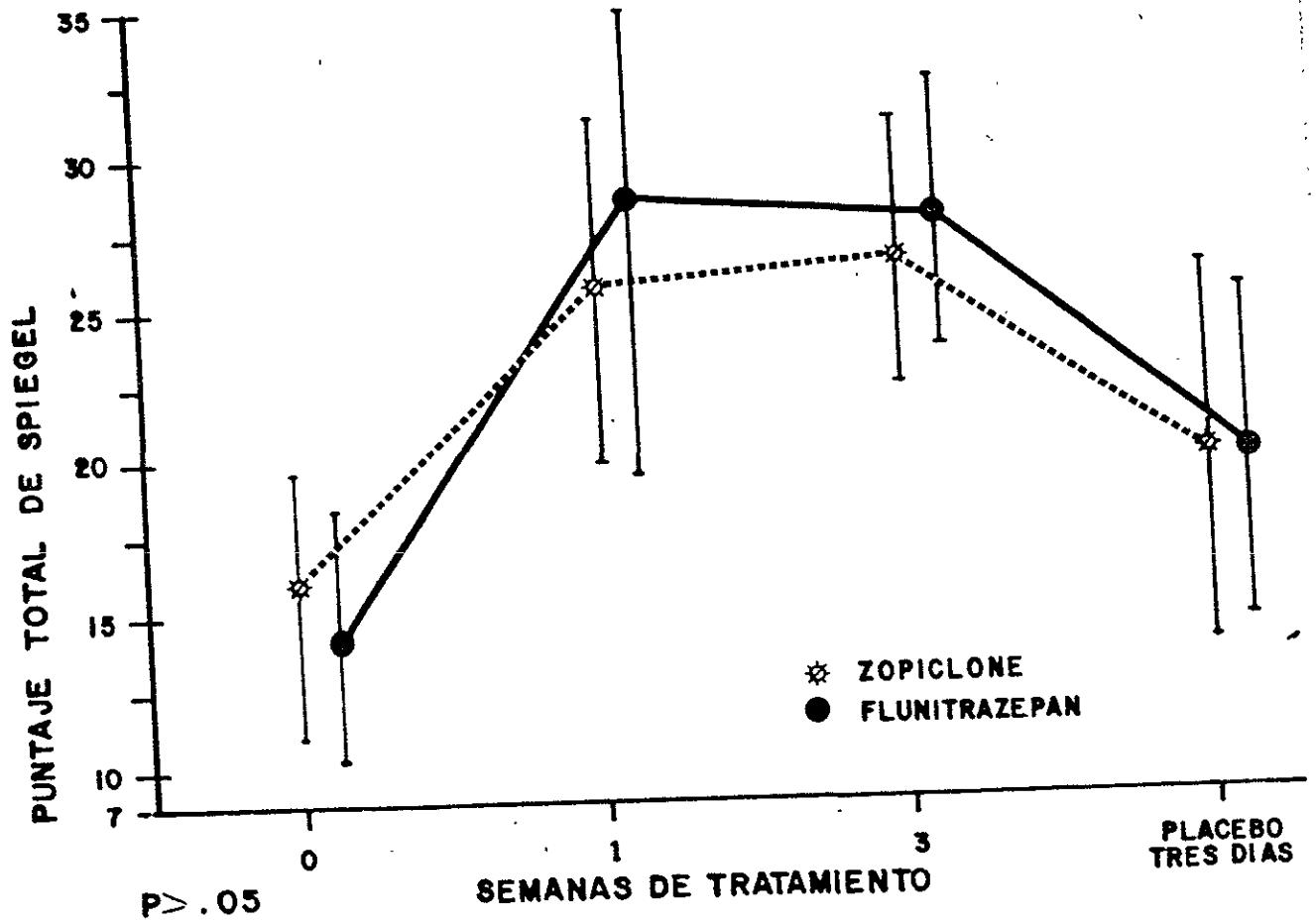
Porcentaje de pacientes obtenidos por cada grupo de tratamiento experimental, en cada una de las 3 visitas (consultas) con ingesta de medicamento. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. Reactivo Siete. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño (evaluación general de la redicación). IMSS 1988.

CLASE	VISITAS (consultas)					
	1 <sup>ra</sup>		2 <sup>da</sup>		3 <sup>ra</sup>	
	Z	F	Z	F	Z	F
4-5 (satisfacción-excelente)	14(74%)	17(89%)	13(81%)	17(89%)	4(26.6%)	7(36.8%)
3 (decrada)	3(16%)	2(11%)	2(12%)	2(11%)	4(26.6%)	5(26%)
1-2 (muy pobre)	2(10%)	0(0%)	1(6%)	0(0%)	7(46.6%)	7(36.8%)
TOTAL (100%)	19	19	16	19	15	19

CUADRO 14

Comparación de promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.), de las calificaciones obtenidas por cada grupo de tratamiento experimental. Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopilcone Vs. Flunitrazepan. Reactivo Siete. Cuestionario de Spiegel sobre el sueño. IMSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	V I S I T A S (CONSULTAS)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E.	3.63 $\pm$ .87	3.87 $\pm$ .72	2.73 $\pm$ 1.29
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E.	3.89 $\pm$ 1.42	4.15 $\pm$ .63	2.84 $\pm$ 1.22



CUADRO 15

Comparación de los promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de los puntajes totales (Cuestionario de Spiegel sobre el sueño). Obtenidas por cada grupo experimental en las distintas visitas (consultas). Estudio Clínico Comparativo Doble Ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepan. INSS 1968.

GRUPOS DE ESTUDIO	VISITAS (consultas)			
	0	1	2	3
ZOPICLONE (Grupo "B")	$\bar{X}$ D.E. 15.73 $\pm 3.84$	25.73 $\pm 5.6$	26.68 $\pm 4.42$	20.4 $\pm 5.9$
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	$\bar{X}$ D.E. 14.60 $\pm 3.55$	28.05 $\pm 8.71$	27.94 $\pm 3.37$	20.26 $\pm 4.5$

CUADRO 16

Comparación de los promedios ( $\bar{X}$ ) y desviaciones estándar (D.E.) de los puntajes de Severidad y Mejoría Clínica (escala de Impresiones Clínicas Globales). Obtenidos por ambos grupos experimentales en las distintas evaluaciones del estudio clínico comparativo doble ciego en pacientes con insomnio crónico: Zopiclone Vs. Flunitrazepam. INSS 1988.

GRUPOS DE ESTUDIO	SEVERIDAD		MEJORIA CLINICA		
	$\bar{X}$ D.E.		Visita 1	Visita 2	Visita 3
ZOPICLONE (Grupo "B")	4.05 ±.52		2.5 ±1.4	2.12 ±.86	3.92 ±1.59
FLUNITRAZEPAN (Grupo "A")	4.00 ±1.33		1.94 ±.53	2.00 ±.45	3.21 ±1.82

CUADRO 17

Frecuencias totales de sintomatología médica\* obtenida por la Historia Clínica, para ambos grupos de pacientes con insomnio crónico. IMSS 1988.

	ZOPICLONE	FLUNITRAZEPAN
1. Ojos, oídos, nariz	8	5
2. Cardíaco	2	6
3. Vascular	8	9
4. Pulmonar	1	8
5. Musc. Esquelético	4	1
6. Gastro-intestinal	8	9
7. Genito-urinario	1	2
8. Neurológico	2	8
9. Endocrino	2	3
10 Psiquiátrico	10	3
11 Infático	1	0
12 Dermatológico	2	2
13 Hematológico	0	0
14 Alérgico	1	2
15 Otros	1	1

\*Ninguna fue de suficiente severidad que impidiera la participación de los pacientes en el estudio.

JUADRO 18

Principales problemas médicos asociados al insomnio\*. Comparación de ambos grupos de estudio. IMSS 1988.

<u>ZOPICLONE</u>	
a) Gastroenterologicas	3
b) Circulatorios	4
c) Genitourinarias	1
d) Neurovegetativas	3
e) Musculoesqueléticas	2
f) Endocrinos	1

<u>FLUNITRAZEPAN</u>	
A) Gastroenterologicas	3
b) Circulatorias	3
c) Dermatológicas	1
d) Musculoesqueléticas	1

CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACION EN  
PROCEDIMIENTOS DE INVESTIGACION

NOMBRE DE LA PERSONA QUE DA EL CONSENTIMIENTO	NOMBRE DEL INVESTIGADOR QUE INFORMA

NOMBRE Y NUMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO

VENTAJAS AL PACIENTE	RIESGOS AL PACIENTE

NOMBRE Y NUMERO DE AFILIACION DEL QUE AUTORIZA O PARTICIPA

DECLARO QUE HE SIDO AMPLIAMENTE INFORMADO ACERCA DEL PROYECTO DE INVESTIGACION  
ADVERTIDO (A) DE LOS POSIBLES RIESGOS Y VENTAJAS QUE PUDIERAN REPRESENTAR  
LOS PROCEDIMIENTOS INHERENTES AL PROYECTO, POR LO TANTO AUTORIZO MI PARTICIPACION  
O LA PARTICIPACION DE MI FAMILIAR, TENIENDO EN CONSIDERACION QUE CONSERVO  
EL DERECHO DE NO PARTICIPAR O DE EXCLUIRME EN CUALQUIER MOMENTO SIN QUE  
ESTO VAYA EN DETRIMENTO DE MI ATENCION MEDICA PERSONAL O DE MI PACIENTE.

LUGAR Y FECHA →	

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE O RESPONSABLE LEGAL

TESTIGO, NOMBRE Y FIRMA

TESTIGO, NOMBRE Y FIRMA

1. PACIENTE NUMERO ... 2. INICIALES ...  
 5. EVALUACIONES PRE-ENSAYO ..... 6. FECHA .....  
 3. ESTUDIO NO. ZD - 0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....  
 9. INVESTIGADOR ..... 7( )

(PPDI) 4(001)

DATOS PERSONALES DEL PACIENTE

150 STATUS DEL PACIENTE

- ( ) 1 = Consultorio
- ( ) 2 = Paciente de clínica (ambulatorio)
- ( ) 3 = Hospital (internados)

151 EDAD ( )

152 SEXO

- ( ) 1 = Femenino
- ( ) 2 = Masculino

154 DIAGNOSTICO DURANTE LA INVESTIGACION

155 - 157 OTRO DIAGNOSTICO (S)

.....  
 .....  
 .....

DATOS PERSONALES DEL PACIENTE (CONTINUA)

158 DURACION DEL PADECIMIENTO (INSOMNIO) ( )

- ( ) Meses
- ( ) Años

163-167 MEDICAMENTOS IMPORTANTES RECIBIDOS DURANTE LOS ULTIMOS TRES MESES

.....

.....

.....

.....

.....

168-172 SINTOMAS FRECUENTEMENTE MANIFESTADOS (últimos tres meses)

- |                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| ( ) 1 = Náusea/vómito            | ( ) 7 = Diarrea                  |
| ( ) 2 = Vértigo                  | ( ) 8 = Nerviosismo              |
| ( ) 3 = Dolor de cabeza          | ( ) 9 = Disminución de la libido |
| ( ) 4 = Calambres en las piernas | ( ) 10 = Visión borrosa          |
| ( ) 5 = Calambres (G.I.)         | ( ) 11 = Rash                    |
| ( ) 6 = Fatiga/cansancio         | ( ) 12 = Boca seca               |

OTROS : .....

.....

.....

.....

.....

PACIENTE NUMERO .....

EVALUACIONES PRE-ENSAYO .....

ESTUDIO ZD 0-500 .....

DATOS PERSONALES DEL PACIENTE (CONTINUA)

-176 HISTORIA CLINICA

<u>SISTEMA</u>	<u>NORMAL</u>	<u>ANORMAL</u>
1 = Ojos, oídos, nariz y garganta	( )	( )
2 = Cardíaco	( )	( )
3 = Vascular	( )	( )
4 = Pulmonar	( )	( )
5 = Músculo esquelético	( )	( )
6 = Gastrointestinal	( )	( )
7 = Genitourinario	( )	( )
8 = Neurológico	( )	( )
9 = Endócrino	( )	( )
10 = Psiquiátrico	( )	( )
11 = Linfático	( )	( )
12 = Dermatológico	( )	( )
13 = Hematológico	( )	( )
14 = Alergias	( )	( )
15 = Otros	( )	( )

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PACIENTE NUMERO ..... 2. INICIALES .....

EVALUACIONES PRE-ENSAYO ..... 6. FECHA .....

ESTUDIO NO. ZD - 0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....

INVESTIGADOR ..... 7( )

ESCALA DE INTENSIDAD DE LOS DESORDENES DEL SUEÑO

PARA EL INVESTIGADOR : Para ser incluido en el estudio el paciente debe tener por lo menos 14 puntos de la escala.

CUANTO TIEMPO DEMORO EN DORMIRSE LA NOCHE ANTERIOR ?

- ) 1 = Menos de 16 min
- ) 2 = 16 - 30 min
- ) 3 = 31 - 45 min
- ) 4 = 46 - 60 min
- ) 5 = Más de 60 min

CUANTO DURMIO DURANTE LA NOCHE ANTERIOR ?

- ) 1 = Más de 8 horas
- ) 2 = 7 a 8 horas
- ) 3 = 6 a 7 horas
- ) 4 = 5 a 6 horas
- ) 5 = Menos de 5 horas

CUANTAS VECES SE DESPERTO DURANTE LA NOCHE ANTERIOR ?

- ) 1 = No se despertó
- ) 2 = una
- ) 3 = 2 ó 3 veces
- ) 4 = 4 ó 5 veces
- ) 5 = Más de 5 veces..

¿ DESPERTO EL PACIENTE MAS TEMPRANO DE LO QUE ESPERABA ESTA MAÑANA Y NO PUDO VOLVERSE A DORMIR ?

- ) 1 = No
- ) 2 = Sí, pero menos de 30 min
- ) 3 = Sí, pero 30 a 59 min
- ) 4 = Sí, pero 60 a 89 min
- ) 5 = Sí, pero 90 min o más

PACIENTE NUMERO ..... EVALUACIONES ..... PRE-ENSAYO ..... ESTUDIO ZD 0500 .....

ESCALA DE INTENSIDAD DE LOS DESORDENES DEL SUEÑO (CONTINUA)

5. ¿QUE TAN DESCANSADO SE SINTIO EL PACIENTE AL DESPERTAR ?

- ( ) 1 = Completamente
- ( ) 2 = Bien
- ( ) 3 = Moderadamente
- ( ) 4 = Poco
- ( ) 5 = Nada

6. ¿COMO DESCRIBIRIA UD. LA CALIDAD DEL SUEÑO DE SU PACIENTE DURANTE LA NOCHE ANTERIOR ?

- ( ) 1 = Excelente
- ( ) 2 = Buena
- ( ) 3 = Regular
- ( ) 4 = Pobre
- ( ) 5 = Muy pobre

RESULTADO TOTAL : (      )

NOTA : El número resultado requerido es 14 para que el paciente pueda entrar al estudio.

PACIENTE NO. .... 2. INICIALES .....

EVALUACIONES BASALES ..... 6. FECHA .....

ESTUDIO NO. ZD-0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....

INVESTIGADOR ..... 7( )

(SPIE)

CUESTIONARIO SPIEGEL SOBRE EL SUEÑO

ATA PARA EL PACIENTE: Favor de checar para cada pregunta la respuesta correspondiente.

1. TIEMPO EN DORMIRSE: ¿ CUANTO TIEMPO TARDO EN DORMIRSE ?

- 5 = Muy poco tiempo (me dormí inmediatamente)
- 4 = Poco tiempo
- 3 = Tiempo promedio (el usual)
- 2 = Largo tiempo
- 1 = Muy largo tiempo (estuve despierto por mucho tiempo)

2. CALIDAD DEL SUEÑO : ¿ QUE TAN BIEN DURMIO ?

- 5 = Excelente (calmado, sin despertarse)
- 4 = Bien
- 3 = Regular
- 2 = Mal
- 1 = Muy mal (inquieto, desperté frecuentemente)

3. DURACION DEL SUEÑO: ¿ CUANTO TIEMPO DURMIO ?

- 5 = Muy largo tiempo (hasta que fui despertado)
- 4 = Largo tiempo
- 3 = Tiempo promedio (el usual)
- 2 = Corto tiempo
- 1 = Muy corto tiempo (desperté muy temprano)

4. DESPERTARES NOCTURNOS: ¿ CON QUE FRECUENCIA SE DESPIERTA ?

- 5 = Nunca (dormí toda la noche)
- 4 = Raramente
- 3 = Moderadamente frecuente (el usual)
- 2 = Frecuentemente
- 1 = Muy frecuentemente (despertares constantes)

5. SUEÑOS = ¿ COMO SOÑO ?

- 5 = No soñé
- 4 = Soñé poco
- 3 = Moderadamente (lo usual)
- 2 = Mucho
- 1 = Muy frecuentes y vívidos.

CONDICION EN LA MAÑANA: ¿ COMO SE SINTIO POR LA MAÑANA ?

- 5 = Excelente
- 4 = Bueno
- 3 = Regular
- 2 = Mal
- 1 = Muy mal (cansado)

EVALUACION GENERAL : ¿ COMO EVALUA LA MEDICACION ?

- 5 = Excelente
- 4 = Buena
- 3 = Moderada
- 2 = Pobre
- 1 = Muy pobre

.....

1. PACIENTE NUMERO ..... 2. INICIALES .....

3. VALUACIONES BASALES ..... 6. FECHA .....

4. ESTUDIO NO. ZD - 0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....

5. INVESTIGADOR ..... 7 ( )

.....

IMPRESIONES CLINICAS GLOBALES

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD : ¿Considerando toda su experiencia clínica con este estudio, cuán enfermo está el paciente actualmente ?

- ( ) 1 = No está enfermo
- ( ) 2 = Al borde de la enfermedad
- ( ) 3 = Discretamente enfermo
- ( ) 4 = Moderadamente enfermo
- ( ) 5 = Marcadamente enfermo
- ( ) 6 = Severamente enfermo
- ( ) 7 = Extremadamente enfermo

1. PACIENTE NUMERO ..... 2. INICIALES .....

5. EVALUACIONES BASALES ..... 6. FECHA .....

3. ESTUDIO NO. ZD - 0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....

9. INVESTIGADOR ..... 7 ( )

(PHEX) ..... 4 (005)

EXAMEN FISICO

100. PESO (KG) ( )

101 ESTATURA (cm) ( )

PRESION ARTERIAL (mmHg)

102-103 SENTADO : ..... ( ) / ( )

106 PULSO (pulsaciones/min) ..... ( )

104-104 HALLAZGOS ANORMALES (Favor de enlistarlos y comentarlos) :

.....

.....

.....

.....

.....

1. PACIENTE ..... 2. INICIALES .....

5. EVALUACIONES BASALES ..... 6. FECHA .....

3. ESTUDIO NO. ZD-0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....

9. INVESTIGADOR ..... 7 ( )

(TESS) ..... 4 (007)

REGISTRO DE LA MEDICACION Y SIGNOS Y SINTOMAS OBSERVADOS

ESTUDIO DE LA MEDICACION. (TOMADA DESDE LA ULTIMA EVALUACION)

700 DOSIS DIARIA TOTAL (mg) : ( 7.5 )

701 FRECUENCIA DE LA DOSIS : ( 1 )

MEDICACION CONCOMITANTE (TOMADA DESDE LA ULTIMA EVALUACION)

704 FARMACO 1 : .....

705 DOSIS DIARIA TOTAL (mg) -1- : ( )

706 FARMACO 2 : .....

707 DOSIS DIARIA TOTAL (mg) -2- : ( )

708 FARMACO 3 : .....

709 DOSIS DIARIA TOTAL (mg) 3 : ( )

710 FARMACO 4 : .....

711 DOSIS DIARIA TOTAL (mg) 4 : ( )

REGISTRO DE LA MEDICACION Y SIGNOS Y SINTOMAS OBSERVADOS  
(CONTINUA)

712 ¿ DESDE LA ULTIMA EVALUACION (VISITA), SE HAN PRESENTADO ALGUNOS SIGNOS FISICOS IMPORTANTES, HALLAZGOS DE LABORATORIO O SINTOMAS ?

- ( ) 2 = NO No es necesaria una respuesta  
 ( ) 1 = SI Anote y califique los síntomas poniendo un círculo en el número apropiado.

<u>SINTOMAS</u>	<u>SEVERIDAD (*)</u>			<u>RELACION (**)</u>					<u>ACCION TOMADA (***)</u>				
	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
.....	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
.....	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
.....	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
.....	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
.....	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

(\*) GRADO DE SEVERIDAD :

- 1 = Leve  
 2 = Moderado  
 3 = Severo

(\*\*) RELACION ENTRE LOS SINTOMAS Y LA MEDICACION DEL ESTUDIO.

- 1 = Ninguna  
 2 = Remota  
 3 = Posible  
 4 = Probable  
 5 = Definitiva

(\*\*\*) ACCION TOMADA POR EL INVESTIGADOR :

- 1 = Ninguna  
 2 = contra el tratamiento activo  
 3 = cambio de dosis  
 4 = suspensión del medicamento  
 5 = descontinuar la medicación del estudio.

PACIENTE NUMERO ..... 2. INICIALES .....

EVALUACIONES ..... DIA 40 ..... 6. FECHA .....

ESTUDIO ..... ZD - 0500 ..... 8. FARMACO ..... ZOPICLONE .....

INVESTIGADOR ..... 7 ( )

4(106)

INTENSIDAD DE LOS SINTOMAS DE SUPRESION

¿Desde el principio del periodo de supresión, se presentaron algunos signos y síntomas importantes ?

- ( ) 1 = Sí --- Anote y califique los síntomas poniendo un círculo en el número apropiado.
- ( ) 2 = No --- No es necesario una respuesta.

SINTOMAS	SEVERIDAD (*)			RELACION DE LOS SINTOMAS CON LA SUPRESION DEL TRATAMIENTO. (**)				
	1	2	3	1	2	3	4	5
ANIO	1	2	3	1	2	3	4	5
TACION	1	2	3	1	2	3	4	5
BLORES	1	2	3	1	2	3	4	5
RES	1	2	3	1	2	3	4	5
AMBRES ESTOMACALES	1	2	3	1	2	3	4	5
EA	1	2	3	1	2	3	4	5
RACION	1	2	3	1	2	3	4	5
DDIDAS MUSCULARES	1	2	3	1	2	3	4	5

GRADO DE SEVERIDAD : 1 = Leve | 2 = Moderado | 3 = Severo

RELACION : 1 = Ninguna ; 2 = Remota ; 3 = Posible ; 4 = Probable ; 5 = Definida.

1. PACIENTE NO. .... 2. INICIALES .....  
5. EVALUACIONES DIA 40 ..... 6. FECHA .....  
3. ESTUDIO NO. ZD-0500 ..... 8. FARMACO ZOPICLONE .....  
9. INVESTIGADOR ..... 7 ( )

(PTR) ..... 4 (006)

REPORTE FINAL DEL PACIENTE

¿ FUE EL PACIENTE SUSPENDIDO PREMATURAMENTE ?

- ( ) No : Ir a la página 2
- ( ) Si : Favor de completar lo siguiente

200 Fecha en que fue suspendido el Tratamiento: ( )

201-203 Indicar la razón principal de la suspensión :

- ( ) 1 = Pérdida del seguimiento
- ( ) 2 = Tratamiento de otros síntomas
- ( ) 3 = Ineficacia
- ( ) 4 = Mejoría
- ( ) 5 = Por no reunir los criterios de inclusión
- ( ) 6 = Error o violación en la dosis
- ( ) 7 = Administrativo
- ( ) 8 = Enfermedades intercurrentes
- ( ) 9 = Otros : .....

204-206 Si "Fue enfermedad Intercurrente", favor de especificar :

.....  
.....  
.....  
.....

207-208 Origen de la suspensión del Tratamiento :

- ( ) 1 = Paciente
  - ( ) 2 = Investigador
  - ( ) 3 = Médico tratante
  - ( ) 4 = Otros : .....
- .....

PACIENTE NO.....

EVOLUCIONES DIA 40

PROTUCOLO NO. IRPP-570976-DM2

ESTUDIO NO. 2D-0500

REPORTE FINAL DEL PACIENTE (continúa)

COMENTARIOS DEL INVESTIGADOR :

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

La firma del investigador principal en éste formato verifica que la información dada en este Reporte ha sido revisada.

\_\_\_\_\_  
INVESTIGADOR