



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA.
MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO”**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ALHELÍ AZUARA ÁVILA

ASESOR: M. EN F.C. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO 2004



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria.

"Manejo terapéutico del paciente con insomnio".

que presenta la pasante: Alhelí Azuara Avila

con número de cuenta: 9206883-8 para obtener el título de :

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Julio de 2003.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M. en F. C. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M. en F. C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>IV</u>	<u>M. en F. C. Cecilia Hernández Barba</u>	<u>[Firma]</u>

DIOS DE MI CORAZÓN: Amado mío, amigo mío, te doy gracias por enseñarme lo que es la fe y por siempre estar a mi lado, por que ahora tengo la certeza que no hay sueño imposible de alcanzar y cosa alguna que contigo no pueda superar, Te amo, Jesús confío en ti.

TONATIUH, SOLECITO MÍO: te doy gracias por compartir tu vida conmigo, por apoyarme a crecer en todos los aspectos de mi vida y sobre todo por el inmenso amor que me brindas, con el cual me siento sumamente feliz y realizada.

Esposo amado, te agradezco por darle a mi vida, la luz que ilumina mi camino, la energía requerida día tras día y el calor de amor que me conforta todo el tiempo.

Este trabajo es tuyo, porque eres mi gran inspiración y el ejemplo ideal de superación, Tona, eres el príncipe azul que siempre soñé, Te amo, Te todo.

MAMITA QUERIDA: te doy gracias por darme la gran enseñanza de que con amor y esfuerzo todo se puede alcanzar y este trabajo es el mejor ejemplo, y por supuesto lo comparto contigo. Gracias por tu amor, tu ternura, tus cuidados, tus detalles, tus preocupaciones y por ser la mejor mamá del mundo, Te amo, mamita.

PAPITO HERMOSO: de ti he aprendido los que te hace ser un excelente ser humano, es decir, los valores como, la humildad, la honestidad, el respeto, y la caridad. Gracias por compartir tu vida y tu corazón conmigo y por ser el mejor papá que Dios me pudo dar, Te amo, Huastequito chulo.

SUSI: te agradezco por compartir desde la panza de mi mamá toda una vida, te quiero decir, que soy la más feliz porque tengo a la gema más divertida y cariñosa del mundo, sin duda eres la compañera de amor que todo el mundo quisiera tener, Te amo, mi niña, mi alma gemela.



ADITA: mil gracias por tus consejos que me han servido tanto para resolver diversos asuntos de mi vida, por tu valiosa compañía, por el buen ejemplo que me das. Por otra parte te agradezco por regalarme a un pequeñito que adoro y que logra sacar de mí una gran sonrisa, Ángel Gabriel. Te amo, mi mamita chiquita.

ARMANDITO: tú me has enseñado lo que un digno ejemplo de nobleza exagerada y lo que es entregar completamente tu corazón a todos y te invito a darle ese enseñanza a mi negrita preciosa, Gaby, para que llegue a ser una persona tan especial y querida como tú. Te amo negrito de mi vida.

BLANQUITA Y MIGUELITO: gracias por compartir conmigo el amor de su hijo y brindarme el amor de padres que reconforta mi ser, les agradezco los detalles, los consejos, el apoyo y cuidados que tienen con nosotros, los quiero mucho.

KOCHITL: te agradezco tu gran amistad y apoyo que me brindas en todo momento, eres una niña con un corazón muy especial y a pesar de que eres muy latosa te quiero muchísimo, querida hermana de corazón.

GABY CHULA: este logro es tuyo 100%, por que luchaste conmigo y compartiste desvelos, trabajo, éxitos y fracasos para culminar la carrera, pero lo más importante, me brindaste la oportunidad de tener una hermana más, te amo, mi negrita.
Quien es amigo verdadero los es en todo tiempo, y el hermano se conoce en los trances apurados (Pr 17:17)

QUERIDOS PADRINOS: Hernán y Araceli, gracias por brindarme un nuevo hogar y por apoyarme en todo momento de mi vida; les agradezco el gran ejemplo que nos dan, para lograr tener un matrimonio tan bonito como el suyo. Los quiero mucho, mis adorados padres negritos.



FAMILIA AZUARA ÁVILA: Con ustedes he crecido y compartido excelentes momentos y les quiero decir que con ustedes va lo de uno para todos y todos para uno.

MIS ANGELES EN EL CIELO: Julita y Lupita espero no me dejen sola, a ti mi Juy te encargo que muevas tus influencias en el cielo para que culmine este reto y a ti abuelita, mi madre querida reza con todas tus fuerzas para que termine mi proyecto, las extraño y las amo.

DIANITA: Eres mi ángel en la tierra, me sacas de todas mis broncas, gracias por tu amistad y apoyo incondicional; te agradezco el diseño de esta tesis y la dedicación de tu valioso tiempo, por lo mismo comparto contigo este trabajo, te quiero mucho y espero seguir cultivando tu amistad.

MIS GRANDES AMIGOS: Todos tienen un pedazo de mi corazón y forman parte de mi vida, en especial a: Laura (güerita), Sandy, Andrea y Urani, Angie, Samuel, Roxana, Héctor, Yuyis, Yolanda (doc), Valkiria, Vianney, Mens y señoras, Javi y Scheramex.

A MIS PROFESORES DE SEMINARIO: Bety, Ceci, Maru y Ricardo por brindarme la oportunidad de culminar mi profesión, en especial a Ceci por tener la paciencia y dedicación para asesorar este trabajo de tesis.

ALHELÍ: MIL GRACIAS POR ESTA REALIDAD. ¡LO LOGRASTE!



INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
GENERAL	
PARTICULARES	
1.0 GENERALIDADES SOBRE EL SUEÑO.	3
1.1 EL SUEÑO.	3
1.2 EL PAPEL DEL CEREBRO EN EL SUEÑO.	4
1.3 EL PAPEL DE LA NEURONA Y LOS NEUROTRANSMISORES EN EL SUEÑO.	7
1.4 ESTADIOS DEL SUEÑO.	9
1.5 ARQUITECTURA DEL SUEÑO.	13
2.0 INSOMNIO.	15
2.1 TIPOS DE INSOMNIO.	16
2.2 SINTOMAS DEL INSOMNIO.	19
3.0 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO.	20
4.0 MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO.	24
5.0 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	26
5.1 HISTORIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	28
5.2 BENZODIACEPINAS.	29
5.3 ZOLPIDEM.	41
5.4 EFECTOS DEL ZOLPIDEM SOBRE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO.	44
5.5 COMPARACIÓN ENTRE BENZODIACEPINAS Y ZOLPIDEM.	49
6.0 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.	53
6.1 TRATAMIENTOS COGNITIVOS.	53
6.2 MÉTODOS EDUCACIONALES.	56
6.3 OTROS MÉTODOS.	58
DISCUSIÓN.	60
CONCLUSIONES.	63
BIBLIOGRAFÍA.	64
GLOSARIO.	

INDICE DE FIGURAS.

1-	ESTRUCTURA DEL CEREBRO.	4
2-	TALLO CEREBRAL.	5
3-	SISTEMA DE ACTIVACIÓN RETICULAR.	6
4-	COLOCACIÓN DE ELECTRODOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN ELECTROENCEFALOGRAMA, ELECTROMIOGRAMA Y ELECTROOCULOGRAMA.	9
5-	ELECTROENCEFALOGRAMA, ELECTROMIOGRAMA Y ELECTROOCULOGRAMA EN LAS FASES DEL SUEÑO.	12
6-	HIPNOGRAMA DE UN PATRÓN CARACTERÍSTICO DE LA ARQUITECTURA NORMAL DEL SUEÑO.	13
7-	COMPLEJO RECEPTOR GABA.	33
8-	MECANISMO DE ACCIÓN DE ZOLPIDEM.	43
9-	COMPARACIÓN ENTRE LA ARQUITECTURA NORMAL DEL SUEÑO Y LA OBTENIDA CON ZOLPIDEM.	45

INDICE DE TABLAS.

1-	CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DEL INSOMNIO.	16
2-	ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LOS DESÓRDENES DEL SUEÑO.	18
3-	FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS.	32
4-	PRINCIPALES INTERACCIONES DE LAS BENZODIACEPINAS.	37
5-	COMPARACIÓN DE LAS BENZODIACEPINAS MÁS USADAS PARA EL INSOMNIO.	40
6-	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE ZOLPIDEM.	44
7-	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y DISPONIBILIDAD COMERCIAL DE LAS BENZODIACEPINAS Y SUS ANÁLOGOS.	50
8-	EFFECTOS DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS PARA EL INSOMNIO SOBRE LOS MÁS IMPORTANTES PARÁMETROS DEL SUEÑO.	51
9-	GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS QUE APARECEN TRAS LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON BENZODIACEPINAS Y SUS ANÁLOGOS.	52

El insomnio puede definirse como la sensación subjetiva de malestar respecto a la duración (cuantitativa) y/o calidad del sueño (cualitativa), que se percibe como insuficiente y no reparador, y que afecta negativamente la actividad cotidiana del sujeto. El patrón de síntomas que se presentan es variable, incluyendo la dificultad para iniciar o mantener el sueño, el despertar antes de tiempo en la mañana y/o la sensación de sueño no reparador que producen somnolencia diurna. Se clasifica según la naturaleza de la ruptura del sueño y la duración de la molestia. La naturaleza de la ruptura del sueño ofrece información importante sobre la posible etiología del trastorno y también es esencial para elegir un tratamiento específico apropiado. (13) (19) (20).

Según la literatura mundial, el insomnio es uno de los síntomas psicopatológicos más frecuentes y el trastorno del sueño con mayor incidencia en la población general. Un estudio realizado en México muestra que aproximadamente el 30% de la población refiere sueño deficitario. El 8.4% presenta dificultades severas para conciliar el sueño. Igual que en otros países, en México se confirma que el insomnio es más frecuente en mujeres. El 2.2% de la población muestra fragmentación importante del ciclo del sueño al despertar y levantarse más de tres veces por la noche. El 10% de la población refiere consumo de hipnóticos, de los cuales el 7.1% sólo lo hace de forma ocasional y sólo el 1% refiere buena respuesta cuando toma tabletas para dormir. (1)

El insomnio parece estar fuertemente relacionado al estado de salud física y mental del sujeto. Esto se apoya en diferentes estudios, que han mostrado que los individuos insomnes tiene más problemas de salud, por ejemplo, enfermedad coronaria y mayor frecuencia de mortalidad. Estos datos no necesariamente implican que la falta de sueño conduce a problemas de salud. Más bien, se considera que el insomnio puede ser parte de un patrón generalizado de salud inadecuada.

Hace 20 años, muchos de estos trastornos se trataban con fármacos hipnóticos sin realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Hoy en día se ha identificado un tipo característico de trastornos del sueño y del despertar, y el campo de los trastornos del sueño es una disciplina clínica bien establecida.

Las alteraciones intrínsecas y extrínsecas (ambientales, estrés, relacionadas con fármacos o enfermedades) de estos sistemas pueden causar trastornos del sueño o del ritmo circadiano.

Aunque una noche ocasional de mal sueño típicamente en el contexto de estrés o excitación por acontecimientos externos, es frecuente y carece de consecuencias duraderas, el insomnio persistente puede tener efectos indeseables en forma de alteración del funcionamiento diurno, trastornos del ánimo y el aumento del riesgo de accidentes. Una queja de insomnio persistente justifica una investigación específica para determinar la causa y la intervención con un tratamiento de diseño adecuado de la causa subyacente, del trastorno del sueño o de ambos a la vez.

Este trabajo está diseñado para proporcionar la información científica y clínica sobre el INSOMNIO; con la finalidad de analizar las alternativas terapéuticas que hay actualmente en el ámbito científico.

GENERAL:

Recopilar información actualizada sobre el sueño y el insomnio, a través de una revisión bibliográfica para conocer las alternativas existentes del manejo terapéutico del paciente con insomnio.

PARTICULARES:

- ■ Conocer los aspectos más importantes del sueño y sus alteraciones.
- ■ Definir que es el insomnio, los tipos de insomnio, las causas y los síntomas de los pacientes que lo sufren.
- ■ Explicar como se realiza el diagnóstico integral del insomnio.
- ■ Conocer cuales son las diferentes alternativas terapéuticas que se emplean en la actualidad: de tipo farmacológico y no farmacológico.
- ■ Comentar las alternativas terapéuticas existentes y determinar cuales son los tratamientos recomendables de acuerdo al perfil del paciente con insomnio.

1.1 EL SUEÑO.

Dormir es una necesidad biológica esencial de los seres humanos que se lleva a cabo mediante un proceso activo; alrededor de la tercera parte de nuestras vidas permanecemos dormidos. Gracias al descanso se recupera la energía que perdemos con las distintas actividades que realiza el cuerpo; así, durante el sueño, se reponen diversas hormonas, se favorece la producción de anticuerpos, se produce la hormona del crecimiento, que además regula el crecimiento armónico de los niños, influye en la cicatrización y reparación de tejidos y en la función de algunos órganos. Además, el sueño ayuda a que el sistema nervioso central madure en los niños y posteriormente nuestro cerebro recibe mantenimiento al poner en reposo algunos circuitos mientras se prueban otros, se activan y desactivan diversas zonas del cerebro o alteran sus funciones; por todo lo anterior dormir es vital.

El cansancio producto de la actividad que desarrollamos y la disminución en la cantidad de la luz, desencadena una serie de mecanismos que producen sueño; por lo que estaremos menos alerta, disminuye nuestra actividad física y la temperatura de nuestro cuerpo va a descender levemente.

La cantidad de horas de descanso es una cuestión de carácter individual que depende de la edad, actividad, costumbres, estado de salud y el ambiente en que vivimos, por ello es que cada uno de nosotros tiene su propio ciclo circadiano o reloj interno que regula nuestros periodos de vigilia y sueño.

Si no se cuenta con la cantidad y calidad de descanso necesario, se pueden producir algunos trastornos del sueño, como El Insomnio, El Síndrome de apnea, La Narcolepsia, Sonambulismo, Terrores Nocturnos ,etc. Que deberán ser atendidos por los especialistas. (3)

1.2 EL PAPEL DEL CEREBRO EN EL SUEÑO.

Todas nuestras emociones, corrientes incesantes de pensamientos y cada una de nuestras acciones provienen del cerebro.

En términos evolutivos, el cerebro puede dividirse en 3 partes:

- El cerebro reptil o viejo (tallo cerebral y cerebelo), que controla la conducta instintiva rigidamente programada o fundamentalmente automática.
- El cerebro mamífero (tálamo, hipotálamo y sistema límbico y que esta asociado con las emociones.
- El cerebro de los primates-humanos (corteza cerebral altamente desarrollada) que permite la realización de funciones mentales más complejas y da lugar a la inteligencia.

Una de las funciones del cerebro es la de regular el sueño, basándose en estructuras neuroanatómicas y en la producción de modelos electrofisiológicos bien organizados que forman las bases de la conducta del sueño, la estructura cerebral relacionada con el sueño es el tallo cerebral que a su vez contiene el sistema de activación reticular. En la figura 1 se muestra la estructura del cerebro.

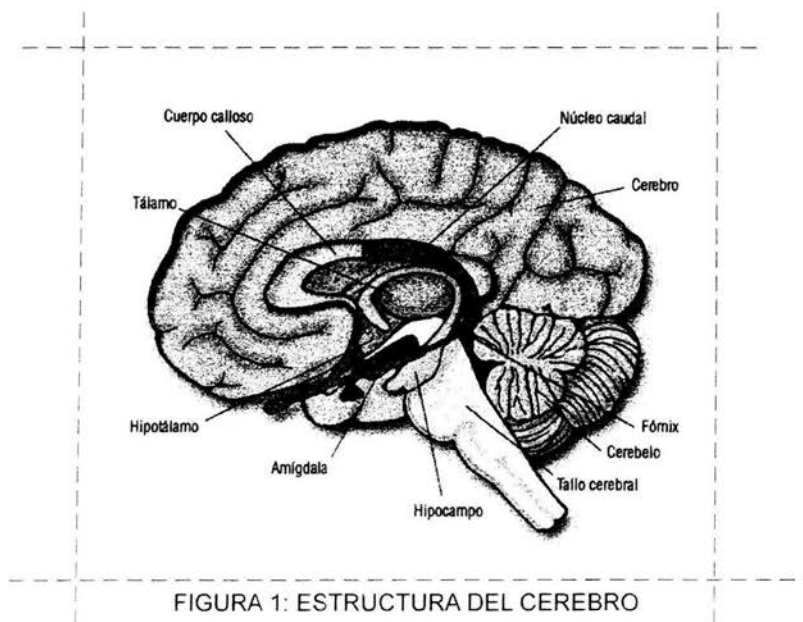


FIGURA 1: ESTRUCTURA DEL CEREBRO

TALLO CEREBRAL:

El tallo cerebral se divide en tres regiones principales: médula, protuberancia y mesencéfalo. (Figura 2).

La médula es el área anatómica situada en la parte inferior del tallo cerebral, todos los nervios que van desde la médula espinal y las regiones superiores del cerebro atraviesan la médula. Muchos centros de reflejo importantes se encuentran en la médula. Estos centros ejercen funciones de control básicas como la presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.

La protuberancia se sitúa justo por encima de la médula y conecta distintas partes del cerebro entre sí, y ayuda a regular la respiración.

El mesencéfalo se encuentra localizado entre la protuberancia y el diencefalo. Interviene en los reflejos visuales y auditivos y controla algunos movimientos oculares concretos.

En conjunto, estas tres áreas del tallo cerebral funcionan como una trayectoria de dos sentidos: las fibras sensoriales conducen impulsos de forma ascendente, desde la médula espinal a otras partes del cerebro y las fibras motrices conducen impulsos desde el cerebro a la médula espinal.

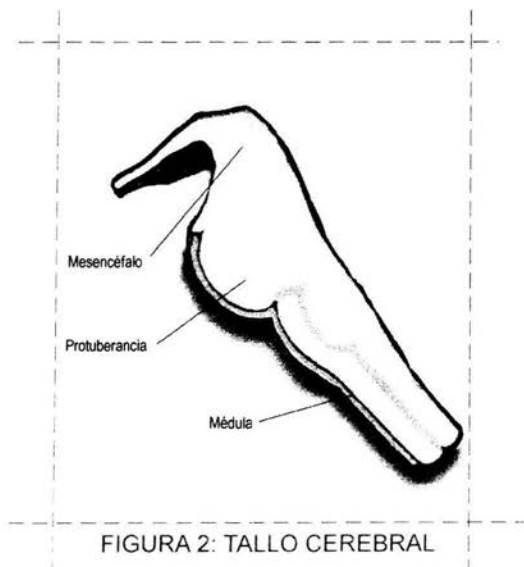


FIGURA 2: TALLO CEREBRAL

SISTEMA DE ACTIVACIÓN RETICULAR:

El sistema de activación reticular (SAR) es una vía compleja de células nerviosas existentes en el tallo cerebral que desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la vigilia. (Figura 3)

La fibras de los nervios motores provenientes de la formación reticular se extiende en dirección descendente hacia la médula espinal y ayudan a controlar los movimientos del tronco, cuello, hombros, cadera, brazos y piernas. Estas mismas fibras se extienden en dirección ascendente hasta niveles elevados del cerebro.

Algunas de las neuronas situadas en la formación reticular se sitúan en núcleos específicos .

El núcleo gigantocelular envía fibras en dirección ascendente hasta niveles más elevados del cerebro y de forma descendente hacia la médula espinal. Las neuronas de este núcleo liberan acetilcolina, neurotransmisor de excitación. Por consiguiente, esta área funciona como una porción activadora del sistema reticular.

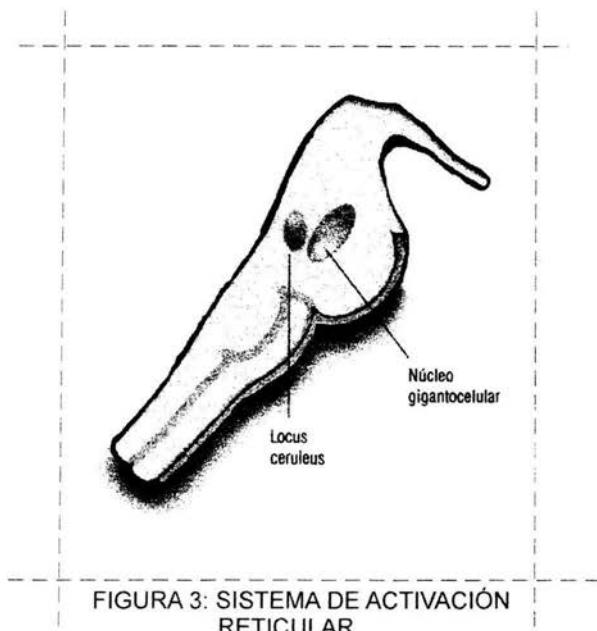


FIGURA 3: SISTEMA DE ACTIVACIÓN RETICULAR

El locus ceruleus es un área anatómica de pequeño tamaño situada en la unión entre el mesencéfalo y la protuberancia. La fibras nerviosas de esta área secretan norepinefrina, neurotransmisor que puede tener función excitadora o inhibitoria, dependiendo del receptor. Estas fibras nerviosas se diseminan ampliamente a través del diencefalo y el cerebro, así como dentro del cerebelo y regiones inferiores del tallo cerebral.

El locus ceruleus desempeña probablemente un papel esencial en el sueño REM al ocasionar el exceso de actividad que ocurre en ciertas regiones cerebrales durante este estadio del sueño.

La formación reticular del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia originan una activación intrínseca del cerebro, mientras que las áreas situadas en la parte media de la protuberancia pueden inhibir este sistema de activación y ocasionar el sueño. Para que una persona se duerma, debe producirse en primer lugar una disminución pasiva de la excitación ocasionada por el sistema de excitación; a continuación, debe comenzar a dominar el sistema del sueño.

Los estudios eléctricos del cerebro indican que mientras la persona está despierta pasan continuamente muchos impulsos nerviosos por el sistema nervioso de manera incesante. Sin embargo, durante la mayor parte de las etapas del sueño son muchos menos los impulsos que están transmitiéndose. Por tanto, el estado de vigilia parece ser causado por un grado elevado de actividad de la cerebral, en tanto que el estado de sueño es causado por un grado bajo de la misma. (2) (3) (11)

1.3 EL PAPEL DE LA NEURONA Y LOS NEUROTRANSMISORES EN EL SUEÑO.

PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES EN EL SUEÑO.

Los neurotransmisores pueden producir un efecto de excitación o de inhibición sobre la neurona, dependiendo del neurotransmisor específico.

Por ejemplo, un neurotransmisor de excitación ocasiona que una neurona post-sináptica se despolarice, descargue y envíe un impulso eléctrico a lo largo de su axón a otra célula nerviosa. De este modo, el impulso nervioso se mueve desde una neurona a otra.

Por el contrario, un neurotransmisor de inhibición disminuye la probabilidad de descargue de la neurona post-sináptica. Los transmisores de inhibición ayudan a que la mente se concentre y a que el organismo se coordine. Sin ellos, no podríamos concentrarnos en una única idea ni realizar un movimiento concreto. Los transmisores inhibidores también son fundamentales para la inducción y mantenimiento del sueño.

La existencia o no de la descarga por parte de una célula nerviosa, depende de la combinación total de todas las señales de excitación e inhibición que la alcanzan en un momento determinado.

Los neurotransmisores que se relacionan directamente con el sueño son: GABA, acetilcolina, dopamina y serotonina.

1) GABA.

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio secretado por terminales nerviosas situadas en el cerebelo, ganglios basales y muchas otras áreas anatómicas de la corteza cerebral. Es el neurotransmisor más abundante en el SNC. Al menos el 90% del suministro corporal de GABA se produce en el cerebro, siendo el neurotransmisor inhibitorio más importante del pre-encéfalo o encéfalo anterior y de la parte superior del tallo cerebral.

Desde un punto de vista terapéutico, somos capaces de modificar de forma significativa el neurotransmisor GABA y sus receptores. Como resultado, los fármacos hipnóticos más ampliamente utilizados son activos en el complejo del receptor de GABA.

GABA inhibe la actividad del locus ceruleus, centro del sueño fundamentalmente situado en el tallo cerebral, algunas características importantes de la relación entre GABA y el sueño consiste en :

- A) Después de la síntesis y liberación de GABA en la hendidura sináptica, este neurotransmisor interactúa con un complejo macromolecular del receptor de GABA, lo que origina la apertura de los canales específicos del ión cloro (clorionóforos). Este hecho permite una mayor entrada de iones cloro cargados negativamente, que hiperpolarizan la célula nerviosa y hacen que sea menos probable que ésta se descargue.
- B) Se ha demostrado que los fármacos que aumentan los niveles de GABA en el cerebro producen algún aumento del sueño lento.
- C) Se ha demostrado la existencia de neuronas que contienen GABA en el hipotálamo y en el encéfalo anterior, éstas pueden corresponder a las células activadoras del sueño localizadas en dichas regiones anatómicas.
- D) La mayor liberación de GABA de la corteza cerebral se produce durante el sueño natural.

2) ACETILCOLINA.

La acetilcolina (ACh) desempeña un papel importante en el control de la alerta. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, la estimulación colinérgica en los seres humanos parece desencadenar uno de los tipos de sueño REM o el despertar, dependiendo del nivel de activación del sistema nervioso central. Muchos fármacos con actividades anticolinérgicas (por ejemplo, antihistamínicos) pueden inducir somnolencia, debido a su antagonismo con la acetilcolina en el sistema nervioso central.

3) DOPAMINA.

La dopamina puede actuar como un transmisor de excitación o de inhibición dependiendo de su localización. Aumenta la actividad muscular, la actividad pensante y la presión arterial periférica. Parece que la disminución de la actividad de la dopamina ayuda a facilitar el sueño. La dopamina puede desempeñar un papel esencial en el sueño REM, aunque sigue sin conocerse con exactitud su acción concreta.

4) SEROTONINA.

La serotonina puede desempeñar un papel en la inducción del sueño. Se piensa que este neurotransmisor tiene acción inhibitoria que se opone a la acción de estimulación generada por las catecolaminas. Se cree que la serotonina forma parte del sistema de generación del sueño lento en el tallo cerebral. En la rata, las lesiones del núcleo de rafe (serotoninérgico) producen insomnio total.

1.4 ESTADIOS DEL SUEÑO.

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO.

El sueño tienen cinco etapas que van del sueño ligero hasta el sueño profundo (cuarta etapa) en donde suceden cambios tales como relajación muscular, descenso en la presión arterial, la respiración, la temperatura y los latidos del corazón; durante la quinta etapa llamada de movimientos oculares rápidos (MOR o REM) es cuando soñamos.

Los estados y las fases del sueño humano se definen según los patrones característicos que se observan mediante electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG, una medición de los movimientos oculares) y el electromiograma de superficie (EMG). El registro continuo de esta gama de parámetros electrofisiológicos para definir el sueño y la vigilia se denominan "POLISOMNOGRAFIA".

POLISOMNOGRAMAS

En los laboratorios de investigación y en los centros de trastornos del sueño, los registros del sueño se efectúan mediante en protocolo estándar. Debido a que existen múltiples dispositivos para registrar el sueño, los gráficos resultantes se denominan polisomnográficos.

El Electroencefalograma (EEG) consiste en el registro de las ondas cerebrales mediante la colocación de dos electrodos en el cuero cabelludo.

El Electrooculograma (EOG) consiste en el registro de los movimientos oculares y se efectúa mediante la colocación de electrodos adicionales. En los lóbulos de los oídos se colocan electrodos de referencia.

En una valoración clínica, el Electrocardiograma (ECG) determina la frecuencia y ritmo cardiaco, el Electromiograma (EMG) valora la tensión muscular en la barbilla y/o en los músculos de los miembros inferiores, y otros sensores registran el flujo de aire y el esfuerzo respiratorio, como el trabajo de los músculos intracostales.



FIGURA 4: COLOCACIÓN DE ELECTRODOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN EEG, EMG Y EOG

Al estudiar los patrones característicos del EEG asociados con el sueño y al compararlos con los patrones asociados a la vigilia, los investigadores han identificado diferentes estadios importantes del sueño. A continuación comentaremos el fundamento del EEG y cómo se utiliza para valorar el sueño. (2)

Los perfiles polisomnográficos definen 2 estados del sueño:

- 1- Sueño de movimientos oculares rápidos (REM ó SMOR, también conocido como sueño paradójico, activo, rápido o estadio D).
- 2- Sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM, también conocido como ondas lentas, ligero o de estadio S), que a su vez se clasifica en 4 fases.

ESTADO SMRO

Fase 1: es la transición desde la vigilia hacia el sueño; se presenta un sueño liviano, durante el cual los músculos se relajan y las tasa metabólicas (temperatura, ritmo cardíaco y pulmonar) comienzan todos a descender. Hay menor producción de saliva y de orina. Las ondas cerebrales de este período se vuelven más pequeñas, lentas y desordenadas. El estadio 1 tiene una duración de entre 30 segundos y 7 minutos.

Se caracteriza por una desaparición del patrón alfa (KKJHGF) e instauración de un patrón de amplitud baja y de frecuencia mixta predominantemente en el intervalo theta (2 a 7 Hz) con movimiento oculares lentos (en balancín). En esta etapa el sujeto siente que flota, reacciona con facilidad a estímulos externos, presenta pensamientos poco coherentes y a menudo ensoñaciones breves, la percepción visual disminuye y los ojos empiezan a girar con lentitud.

Esta fase ocupa el 10% del tiempo total de sueño.

Fase 2: es un nivel ligeramente más profundo de sueño. Las velocidades de metabolismo descienden aún más, pero las ondas cerebrales se muestran con ocasionales descargas de actividad.

Se define por la aparición de complejos K y de husos de sueño super-puestos a una actividad de base similar a la del estadio 1. Los complejos K son descargas lentas, negativas (hacia arriba) y de amplitud elevada que continúan inmediatamente después por la deflexión positiva (hacia abajo). Los husos del sueño son descargas de alta frecuencia (12 a 14 Hz) que duran 0.5 a 2.0 segundos y que presentan una amplitud característica con subidas y bajadas. La actividad de los movimientos oculares permanece ausente, y el EMG es similar al estadio 1.

En esta fase, el sujeto todavía puede despertar con facilidad como consecuencia de estímulos auditivos, también ocurren pensamientos fragmentados y breves.

Esta fase ocupa alrededor del 50% del tiempo total del sueño.

Fase 3: esta fase se presenta un nivel aún más profundo de sueño; las tasas de metabolismo siguen cayendo y las ondas cerebrales se vuelven más largas y más lentas.

Es un sueño con más de un 20% de actividad delta de amplitud elevada (0.5 a 2.0 Hz). Los husos del sueño pueden persistir, no existe actividad de movimientos oculares y la actividad del EMG persiste en un nivel disminuido.

En esta fase se requiere de una fuerte estimulación para despertar al sujeto. Los músculos continúan relajándose, la respiración se mantiene inalterada, la presión sanguínea y la temperatura comienzan a disminuir y no se detecta ningún tipo de movimientos ocular.

Esta fase ocupa alrededor del 5% del tiempo total del sueño.

Fase 4: es un nivel muy profundo de sueño, en el cual es muy difícil despertar a quien duerme. Conocido como sueño delta, las tasas metabólicas alcanzan su más bajo nivel, al tiempo que las ondas cerebrales alcanzan su punto más amplio.

El patrón electroencefalográfico lento y de alto voltaje de la fase 3 comprende al menos el 50% del registro. La fase 3 y 4 del NREM se denomina en conjunto, como sueño de ondas lentas, delta o profundo.

Es muy difícil despertar a un sujeto en esta fase, si se despertara, respondería con lentitud a cualquier estímulo. Los músculos se encuentran muy relajados, hay pocos movimientos corporales, disminución en la presión sanguínea y en la frecuencia respiratoria. Tampoco existen movimientos oculares. Representa la fase más reparadora, a menudo ocurre sin ensoñaciones. Se presenta en promedio en un intervalo de 30 a 40 minutos después de haber iniciado el sueño.

Esta fase parece ser un componente obligatorio del dormir y si una persona es privada del sueño con la consecuente disminución de la fase 4, recuperará la pérdida, pasando más tiempo en ella en las noches subsecuentes.

Esta fase ocupa el 15% aproximadamente del tiempo total del sueño.

La fase 3 y 4 en humanos son llamadas sueño de ondas lentas (SLO), sueño delta o sueño profundo en comparación con las fases 1 y 2 que con frecuencia son conocidas como sueño ligero.

ESTADO MRO

El sueño REM (o MRO): los ojos se mueven rápidamente como si quien duerme estuviera viendo un partido de tenis en cámara rápida. Hay ensoñaciones y la presión sanguínea, el pulso y el ritmo respiratorio se aceleran. Las ondas eléctricas cerebrales son más lentas

durante el MRO que cuando se está despierta, y más o menos 5 veces por noche, durante 20 minutos cada vez, el aspecto de estas ondas cerebrales cambia. Si se despierta durante este período, las posibilidades de recordar un sueño agradable son máximas.

Se caracteriza por un EEG de baja amplitud y de frecuencia mixta similar a la de la fase 1 de NREM. El EOG muestra salvas de REM similares a las que se observan cuando la persona en cuestión permanece despierta y con los ojos abiertos. La actividad EMG permanece ausente, reflejando la atonía muscular completa de la parálisis motora descendente característica de este estado.

El sueño MOR alterna con el sueño NoMOR en intervalos de 90 minutos en adultos. Cada episodio tiene duración promedio de 5 a 20 minutos.

El sueño MOR ocupa alrededor del 20% del tiempo de sueño total. (4)

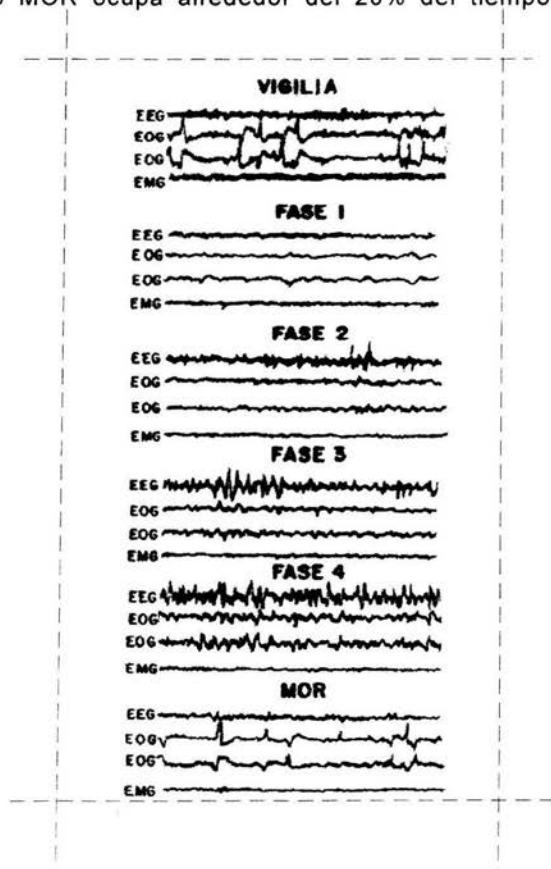


FIGURA 5: EEG, EOG, EMG EN LAS FASES DEL SUEÑO

CICLOS DEL SUEÑO.

En resumen el sueño consiste en dos estados precisos: sueño REM (o MOR) y sueño NREM (no-MOR) que se divide en cuatro fases: 1,2,3 y 4 identificables por diferentes patrones electroencefalográficos. Los sueños 3 y 4 son sueños "delta". Las ensoñaciones ocurren principalmente en el sueño MOR y, en menor grado, en el NMOR.

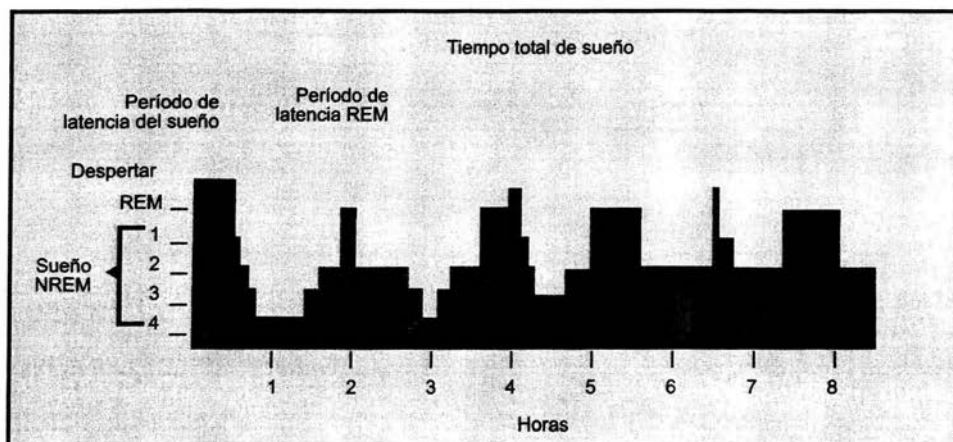


FIGURA 6: HIPNOGRAMA DE UN PATRÓN CARACTERÍSTICO DE LA ARQUITECTURA NORMAL DEL SUEÑO

El sueño es un fenómeno cíclico, con 4 o 5 períodos MOR durante toda la noche que corresponden a casi una cuarta parte del sueño total nocturno. El primer período MOR se presenta de 80 a 120 minutos después de comenzar a dormir y dura alrededor de 10 minutos. Los períodos MOR posteriores son prolongados (15 a 40 minutos) y tiene lugar principalmente en las últimas horas del sueño. Casi toda la etapa 4 (más profunda) ocurre en la primeras horas. Las fases restantes del NMOR (1 y 2) comprenden el 50 al 60% del tiempo de sueño. Este porcentaje aumenta en los ancianos.

(1), (2), (9).

En sujetos normales el dormir inicia siempre con el sueño NoMOR y pasan en promedio 90 minutos antes de que ocurra el primer período MOR. El sueño NoMOR y MOR ocurren alternadamente en la noche de 4 a 6 ciclos, en las cuales el durmiente pasa de la fase 1 a la 4, después regresa a la 2, después se va a la fase 1 y si no es despertado en ese momento, llega a la fase MOR.

1.5 ARQUITECTURA DEL SUEÑO.

El término arquitectura del sueño se refiere al patrón predecible de los estadios del sueño durante el transcurso de la noche. En un sueño fisiológico normal, existen ciertos

patrones y cantidad relativa tanto de la fase REM como NREM. Tal como hemos comentado previamente, cada estadio del sueño se caracteriza por una onda cerebral diferente y sirve para un objetivo fisiológico concreto.

Para efectuar una valoración global y concisa del patrón de sueño de un paciente, puede realizarse un hipnograma o somnograma (Figura 8). Mediante este procedimiento es posible ilustrar y mostrar claramente el desarrollo de los estadios y transiciones del sueño en un periodo de tiempo de 8 horas. Esta técnica (algunas veces denominada "perfil del sueño") proporciona una representación visual útil de los datos de las ondas cerebrales y puede ayudar a diagnosticar las anomalías del sueño.

PRIVACIÓN EN LOS ESTADIOS DEL SUEÑO.

La pérdida del sueño MOR o delta produce una tendencia que la duración de éstos aumenten cuando finaliza la alteración. Este efecto de rebote es más pronunciado en el caso del sueño MOR.

Si se priva a una persona del sueño MOR, se produce una presión para reestablecer la pérdida del mismo. Cuando la persona vuelve a acostarse de nuevo, él o ella puede iniciar el sueño MOR después de 45 minutos, en lugar de necesitar para ello el periodo de tiempo habitual de 60 a 90 minutos. El sueño MOR será más intenso, con más movimientos oculares, actividad onírica más intensa, pesadillas o, incluso, alucinaciones, este fenómeno se denomina rebote MOR.

La carencia de sueño lento desencadena un fenómeno similar de rebote de sueño lento. En general, este fenómeno de rebote puede ocurrir antes de presentar el sueño MOR.

Ambos tipos de carencias dan lugar a una disminución del rendimiento y del grado de alerta. Después de la privación del sueño MOR, la persona puede estar más irritable, agitada y agresiva. Después de una privación de sueño delta, el individuo puede sentirse físicamente inconfortable y retraído y muestra síntomas como hipersensibilidad muscular y aumento de la sensibilidad al dolor.

Desde la noche al día, vigilia a sueño y sueño MOR a NMOR, nuestros organismos se mueven dentro de complejos patrones de cambios físicos y mentales. Los individuos normales y sanos pueden realizar cambios ocasionales y a corto plazo de estos patrones, pero si éstos se hacen más frecuentes o, incluso, crónicos, pueden ocasionar un deterioro grave tanto de la salud física como mental.

Los pacientes pueden quejarse de dificultad para dormirse o de permanecer despiertos, despertar intermitentemente en la noche, despertar temprano por la mañana o una combinación de cualquiera de ellos. El estrés, la cafeína, las molestias físicas, las siestas durante el día y acostarse temprano son factores comunes.

Se han propuesto diferentes clasificaciones del insomnio que atienden, fundamentalmente, a tres características: intensidad, duración y naturaleza. Su conocimiento permite identificar importantes aspectos del sueño del sujeto que facilitan el diagnóstico, contribuyendo tanto a establecer su pronóstico como a seleccionar un tratamiento adecuado.

La intensidad (leve, moderada, o grave) no debe valorarse exclusivamente, en función del número de horas dormidas, dada la gran variabilidad antes comentada existente a este respecto. Las quejas del paciente tampoco constituyen el único factor a tener en cuenta ya que, con frecuencia, tienden a exagerar la gravedad del trastorno. La repercusión del insomnio sobre la vida cotidiana del sujeto, en todas sus esferas, constituye el principal factor a la hora de valorar la intensidad del cuadro.

La duración del insomnio resulta un factor fundamental para su correcta evaluación y orientación terapéutica. De acuerdo con ésta, el insomnio se puede clasificar en :

- 1) Transitorio (2-3 días de duración), que aparece de forma típica asociado a situaciones estresantes no habituales (exámenes, viajes con cambios de horarios etc.) remitiendo cuando desaparecen dichas situaciones;
- 2) De corta duración (menos de 3 semanas) cuando las situaciones de estresantes tiene mayor duración o gravedad (problemas laborales, familiares, etc.); y
- 3) De larga duración (más de 3 semanas) de etiología multifactorial, que para algunos consultores se trataría del verdadero insomnio, supone un importante problema sanitario.

Según la naturaleza, y teniendo en cuenta el modo de presentación, el insomnio puede ser:

- 1) De conciliación, suele ser el más frecuente, el paciente tiene dificultad para quedarse dormido, tardando más de 30 minutos en iniciar el sueño;
- 2) De mantenimiento, cuando el sueño se ve interrumpido a lo largo de la noche y hay dificultad para volver a conciliarlo; y
- 3) Despertar precoz, supone el tipo de insomnio de presentación más frecuente entre los ancianos y en pacientes con depresión.

2.1 TIPOS DE INSOMNIO

El insomnio se divide en :

- a) Una queja de insomnio de una o varias noches se denomina "Insomnio transitorio" (p. Ej. desfase de horario, ambiente, etc.).
- b) "El insomnio a corto plazo", dura entre unos días y 3 semanas (por estrés).
- c) "El insomnio prolongado o crónico" dura meses o años y frecuentemente es el reflejo de enfermedades médicas o psiquiátricas crónicas, medicamentos, o un trastorno primario del sueño.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA DEL INSOMNIO

TIPO DE INSOMNIO	DURACIÓN	POSIBLE CAUSA
TRANSITORIO	MENOR A 1 SEMANA	Estrés agudo: *Cambio de trabajo Estrés de menor grado Viaje intercontinental (jet-lag) Causas ambientales
CORTA DURACIÓN	1-3 SEMANAS	Estrés situacional asociado con: Trabajo o problemas familiares Enfermedad médica
CRÓNICO	MÁS DE 3 SEMANAS	Situación crónica: Insomnio primario Desorden psiquiátrico (depresión) Abuso de drogas o alcohol Cambios psicológicos asociados con la edad

Insomnio transitorio

Generalmente los individuos con insomnio transitorio son personas que duermen normalmente, pero que al experimentar una situación estresante de varios días, puede afectarles el sueño regular (normal). Las situaciones más comunes que provocan insomnio son la expectativa de un nuevo trabajo, reubicación de una vivienda, exámenes y hospitalización por una operación.

El insomnio puede también presentarse por cambios situacionales y ambientales como viajes intercontinentales (jet-lag) y cambios de trabajo.

Insomnio de corta duración

El insomnio de corta duración es usualmente asociado con el estrés situacional y casi siempre con un fuerte componente emocional relacionado con el trabajo, la vida familiar o alguna enfermedad médica seria, así como el dolor post-quirúrgico mal manejado. El insomnio de corta duración generalmente dura hasta tres semanas y usualmente responde bien al tratamiento con agentes hipnóticos.

Insomnio crónico

El insomnio crónico (más de tres o cuatro semanas de duración) resulta una tarea compleja y un desafío para evaluar y tratar. Una apropiada evaluación del paciente es esencial, ya que este tipo de insomnio podría traer consecuencias más severas que requieren un tratamiento adecuado. Las estadísticas varían, pero en uno o dos tercios de pacientes que sufren de insomnio crónico subyacen desórdenes psiquiátricos, siendo la depresión el más común. Otros desórdenes psiquiátricos como la ansiedad, el pánico, la conducta obsesiva y compulsiva, la personalidad bipolar, la anorexia nerviosa, la demencia y los desórdenes de estrés post-traumático, pueden originar insomnio crónico. El abuso de sustancias químicas es otra causa importante de este tipo de insomnio. Entre 10 y 15% de pacientes que sufren de insomnio crónico deben esto al abuso que hacen de sustancias químicas, especialmente el alcohol y otros sedantes.

La siguiente tabla incluye algunas enfermedades asociadas con los desordenes del sueño:

TABLA 2. ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LOS DESORDENES DEL SUEÑO

FÍSICAS:
*Enfermedades que producen dolor o molestias; por ejemplo, polaquiuria (aumento en la frecuencia de la micción), úlcera gástrica, pirosis (esofagitis por reflujo).
*Apnea del sueño (pausas en la respiración).
*Mioclono nocturno (movimientos periódicos de las piernas).
*Ingesta de fármacos y de alcohol.
*Condiciones ambientales.
*Ritmos biológicos desincronizados.
FISIOLÓGICAS:
*Ansiedades agudas situacionales (como los que pueden producirse por un divorcio, fallecimiento del cónyuge, etc.).
*Malos hábitos higiénicos.
PSIQUIÁTRICAS:
*Depresión.
*Esquizofrenia.

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON EL SUEÑO:

- SUSTANCIAS ESTIMULANTES:** afectan al sistema nervioso central, como la cafeína y distintos.
- FÁRMACOS BRONCODILADORES:** como la teofilina, pueden ocasionar un aumento de la vigilia y por consiguiente, interferir con el sueño natural.

- c) PÍLDORAS HIPNÓTICAS, BARBITÚRICOS Y LA INTERRUPCIÓN DE LAS BENZODIACEPINAS DE ACCIÓN PROLONGADA.

2.2 SÍNTOMAS DEL INSOMNIO.

Tal como se ha comentado, el insomnio puede ser el resultado de una amplia variedad de trastornos físicos, médicos y psicológicos. Los síntomas concretos manifestados por un paciente con insomnio pueden ayudar a que el médico establezca el diagnóstico diferencial de las causas subyacentes de esta dificultad del sueño. Los síntomas incluyen:

- a) Dificultad para iniciar el sueño: se observa con frecuencia en pacientes jóvenes y a menudo se asocia con causas situacionales o alteraciones de los ritmos circadianos. Asimismo, puede señalar la existencia de trastornos psicológicos o psiquiátricos que obliguen a la instauración de tratamiento.
- b) Dificultad para mantenerse dormido: incluye la existencia de despertares frecuentes en transcurso de la noche, un despertar precoz un acortamiento del periodo de sueño. Puede ser resultado del envejecimiento. Puede estar ocasionado por tipos específicos de dolor, dificultades respiratorias o poliaquiuria y también puede señalar la existencia de trastornos médicos específicos subyacentes que deben ser tratados.
- c) Despertarse con ansiedad: puede estar originado por una obstrucción de la vías aéreas e hipoxia por apnea del sueño.
- d) Despertarse con sensación de ahogo o respirando con dificultad: puede estar producido por la inhalación o reflujo del contenido del estómago.
- e) Las pesadillas nocturnas pueden también ser resultado de apnea del sueño o de menopausia.
- f) Un sueño muy poco reparador: puede estar ocasionado por la existencia de mioclono nocturno (movimientos de las piernas) o dolor crónico asociado con un trastorno médico subyacente.

DIAGNÓSTICO

3.0 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

DEL PACIENTE CON INSOMNIO

El diagnóstico y tratamiento del insomnio puede ser difícil y laborioso, ya que está ligado a una gran variedad de trastornos médicos, psicológicos y de la conducta. Para poder establecer que problemas específicos del sueño presenta cada paciente, es necesario realizar una valoración cuidadosa y determinar las posibles causas subyacentes.

El objetivo principal de la valoración clínica del insomnio consiste en establecer la duración de las molestias presentadas por el paciente, así como los posibles factores contribuyentes al mismo. El insomnio de corta duración indica generalmente la existencia de causas situacionales, mientras que un insomnio crónico puede indicar la presencia de problemas médicos o psiquiátricos subyacentes que precisan de una valoración más detallada.

Los pacientes pueden acudir al médico por:

- 1) Una incapacidad aguda o crónica para dormir adecuadamente por la noche.
- 2) Fatiga crónica, somnolencia o cansancios diurnos.
- 3) Una manifestación conductual en el sueño mismo.

En la evaluación de un paciente con un trastorno del sueño, es crucial una historia cuidadosa. En especial son importantes la duración, gravedad y firmeza del trastorno, así como la estimación por el paciente (cuando la queja es el insomnio) de las consecuencias sobre el funcionamiento en la vigilia posterior que tiene la pérdida de sueño referida. La información procedente de un amigo o miembro de la familia puede ser de gran valor para estimar la gravedad de la repercusión del trastorno sobre la vigilia, debido a que algunos pacientes quitan importancia a síntomas potencialmente comprometedores como el ronquido intenso o el hecho de quedarse dormidos al volante.

La reconstrucción retrospectiva por el médico y el paciente de un esquema del horario de sueño, trabajo y fármacos en un orden cronológico inverso puede ayudar a que el médico comprenda mejor la naturaleza de la queja. Se deben especificar cada día los tiempos de trabajo, se debe anotar el consumo de fármacos y alcohol, incluyendo la cafeína y los hipnóticos, y por último las siestas y los despertares nocturnos, registrado por el paciente por lo menos durante 2 semanas. Los datos resultantes deben representarse gráficamente para facilitar la detección de trastornos del sueño del ritmo circadiano. Tras la aparición de métodos objetivos para cuantificar la tendencia al sueño, a la hora de valorar estos trastornos es muy útil cuantificar la alteración en el nivel de vigilia durante el día.

En resumen la valoración Clínica del insomnio se basa en los siguientes puntos:

1- Historia clínica exhaustiva del paciente: la evaluación del paciente con queja del sueño empieza por capturar la historia clínica exhaustiva del paciente, donde se debe considerar la historia médica, psiquiátrica, y medicamentosa (anamnesis) completa, incluyendo tiempos de administración, etc, esta historia completa sirve para identificar la(s) posible(s) causas de los desórdenes del sueño.

2- Descripción de hábitos relacionados con el sueño: la naturaleza del desorden puede establecer cuanto tiempo tiene el paciente con el problema de insomnio y si el paciente

DIAGNÓSTICO

3.0 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

tiene problemas para iniciar a dormir, mantener el sueño o padece de despertares continuos. El siguiente es un cuestionario que emplean para determinar los hábitos de sueño.

Recientemente ¿cómo calificaría la calidad de su sueño?:

- a) Muy buena, b) Bastante buena, c) Bastante mala, d) Muy mala.

Una vez decidido de ir a dormir ¿aproximadamente cuántos minutos tarda en conciliar el sueño?:

- a) 0-15 min., b) 16-30 min., c) 31-60 min., d) más de 60 min.

¿Aproximadamente cuántas veces se despierta en las noches?:

- a) 0-1, b) 2-3, c) 4-5, d) Más de 5

¿Se ha sentido somnoliento durante el día?:

- a) Nunca, b) Un poco, c) Bastante, d) Siempre

¿Aproximadamente cuántas horas logra dormir cada noche?:

- a) Más de 8 hrs., b) 7-8 hrs., c) 5-6 hrs., d) Menos de 5 hrs.

En el mes pasado ¿cuántas veces ha consultado con algún médico sobre el tema del insomnio?:

- a) Ninguna, b) Una vez, c) Más de una vez

En el mes pasado ¿cuántas veces ha tomado un medicamento prescrito por su médico para ayudarle a dormir?:

- a) Ninguna, b) Una o dos veces, c) 3-6 noches, d) 7-14 noches, e) 15-20 noches,
f) Más de 20 noches

En el mes pasado ¿cuántas veces tomó un producto de libre venta o herbolario para ayudarle a dormir?:

- a) Ninguna, b) Una o dos veces, c) 3-6 noches, d) 7-14 noches,
e) 15-20 noches, f) Más de 20 noches

DIAGNÓSTICO

3.0 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

3- **Valoración médica:** un examen físico, psiquiátrico y pruebas de laboratorio pueden basar las quejas e historia del paciente.

4- **Un diario de sueño:** que muestre las actividades del paciente por 24 horas puede ser de ayuda para poder obtener información sobre hábitos del sueño del paciente. A continuación se muestra un ejemplo de un diario de sueño.

Contestar por la mañana y por la noche durante 7 días lo siguiente.

Por la mañana:

- Me acosté a las: _____ pm / am .
- Me desperté a las: _____ pm / am.
- Me quedé dormido en: _____ minutos.
- Me desperté durante la noche: _____ veces.
- Cuando me desperté me sentí: a)Descansado, b)Algo descansado, c)Fatigado.
- Anoche dormí en total: _____ horas.

Por la noche:

- Consumí bebidas con cafeína en:
a)Mañana, b)Tarde, c)Varias horas antes de ir a la cama, d)No aplica.
- Realicé al menos 20 minutos de ejercicio:
a)Mañana, b)Tarde, c)Varias horas antes de ir a la cama, d)No aplica.
- Aproximadamente 2-3 horas antes de ir a la cama, yo consumí:
a)Alcohol, b)Comida pesada, c)No aplica.
- Tomé un medicamento durante el día, enlistar: _____.
- 1 hora antes de dormir hice alguna actividad, enlistar (ver T.V., trabajo, leer,etc.): _____.
- Causas que afectaron mi sueño:
a) Ronquido, b) Stress, c) Dolor, d) Fiebre, e) Depresión, f) Cambios ambientales.

5- **Identificar causas situacionales y/o psicológicas:** los acontecimientos de la vida, como el fallecimiento de un ser querido o la pérdida del trabajo, pueden identificarse como causas situacionales que originan ansiedad y que pueden dar lugar a la existencia de insomnio.

DIAGNÓSTICO

3.0 DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

DEL PACIENTE CON INSOMNIO

4- **Valoración somnográfica:** los registros polisomnográficos pueden documentar los patrones de sueño con el fin de determinar el número de despertares, momentos de inicio del sueño, periodo de latencia del sueño y tiempo total de sueño lento. Los registros del EEG pueden mostrar una intrusión de ondas alfa en el sueño lento, lo que puede originar un sueño no reparador. La valoraciones del sueño efectuadas en el laboratorio se realizan generalmente

MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

4.0 MANEJO TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

Entre los trastornos de sueño de mayor frecuencia en el mundo, se encuentran los de inicio y mantenimiento del sueño, conocido como insomnio. El insomnio es la incapacidad crónica para obtener un sueño adecuado por causa de la demora en el comienzo del sueño, por despertares frecuentes a lo largo de la noche, por despertares excesivamente temprano o por mala calidad del sueño. Para su manejo se han utilizado desde los tratamientos farmacológicos hasta los tratamientos no farmacológicos, ya que se ha mostrado la efectividad del manejo combinado según el tipo de insomnio.

Los dos tipos de tratamiento del insomnio se pueden combinar: psicológica (cognitiva-conductual) y farmacológica. En situaciones de sufrimiento agudo, como una reacción de pesadumbre, las medidas farmacológicas pueden ser muy apropiadas. Sin embargo, en presencia de insomnio primario, los esfuerzos iniciales deben basarse en la Psicología. Lo anterior es particularmente correcto en el anciano para evitar las reacciones adversas potenciales de los medicamentos. La población de edad avanzada está en riesgo de presentar quejas de insomnio ya que el sueño es más ligero y se interrumpe con mayor facilidad. Los padecimientos médicos se vuelven más comunes con el avance de la edad también pueden predisponer al insomnio.

Es importante señalar que ningún tratamiento es apropiado para todos los pacientes y todos los tipos de insomnio, ya que algunos de estos trastornos necesitan el uso de fármacos de manera estricta; otros se benefician con la intervención psicológica y, finalmente, para unos terceros será de gran utilidad la combinación de estos dos tipos de enfoque.

Para iniciar la descripción de los tratamientos, se debe señalar que en cualesquiera de ellos, el papel del paciente es relevante ya que participa como "co-terapeuta" y mucho depende de el éxito de la intervención y control que maneja el clínico.

En la decisión del tratamiento, a partir del diagnóstico, se toman en cuenta las posibles causas que explican el insomnio, las cuales se agrupan de la siguiente manera. Con la activación somática se sugiere que los pacientes presentan frecuentes activaciones fisiológicas y tensiones musculares elevadas que pueden aumentar gradualmente durante el día, porque se desconocen los mecanismos eficaces para eliminarla.

La activación emocional, surge posiblemente por un patrón de personalidad ansioso y perfeccionista. Se ha encontrado que el insomne es una persona predispuesta a somatizar los conflictos que lo conducen a esta activación y a la consiguiente activación fisiológica. Cuando una persona empieza a experimentar dificultades para dormir, hace intentos por controlar de manera voluntaria el inicio del sueño. Esto puede tener el efecto opuesto del objetivo que es dormir, generando un incremento de activación, del tiempo para iniciar el sueño y de la ansiedad (ansiedad ante la actuación) impidiendo conciliar el sueño.

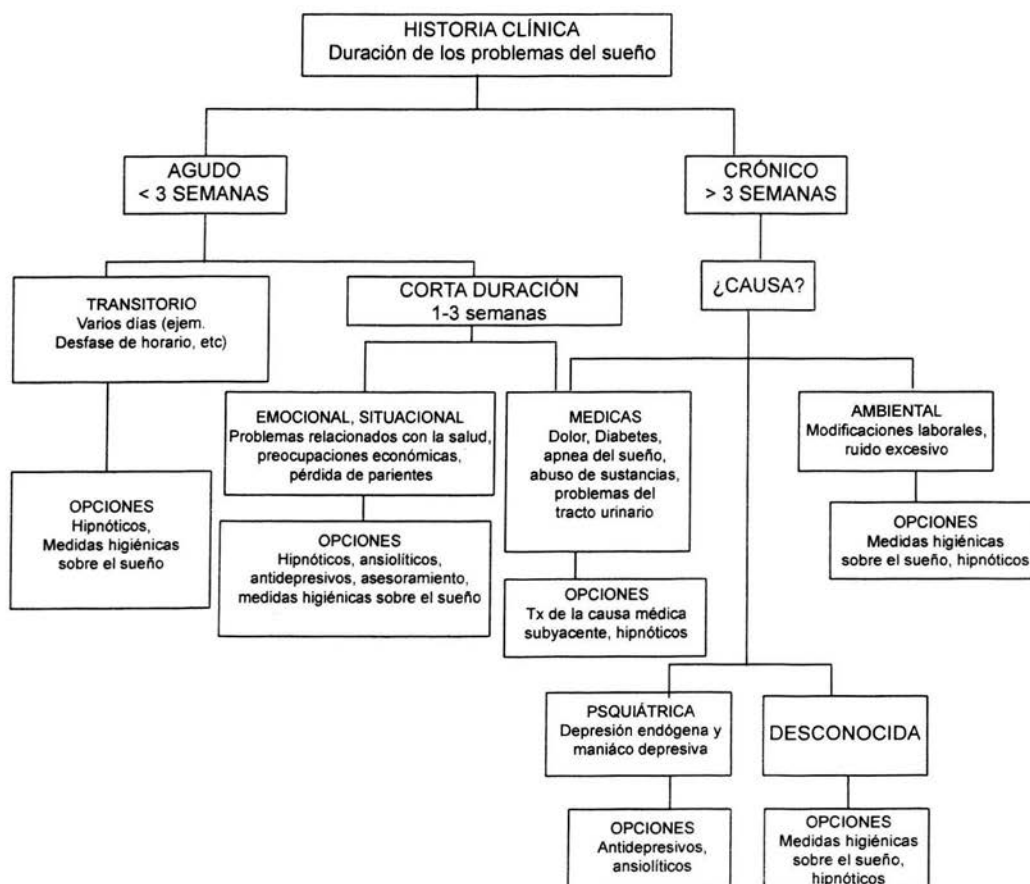
Los estímulos o características de una situación se asocian con la dificultad para dormir. Así por ejemplo, la cama y el dormitorio se utilizan para diversas actividades diarias como: hablar por teléfono, comer, ver la televisión, oír música, estudiar, preocuparse, etc. La activación cognitiva, se presenta en los pacientes que son incapaces de controlar sus pensamientos a la hora de dormir. Es decir, tienen preocupaciones y planifican lo que van hacer el siguiente

MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON INSOMNIO

día. Se ha observado que estas conductas están asociadas a la dificultad para dormir.

Además de las anteriores se sabe que existen otras causas del insomnio, es decir, factores que pueden producir o favorecer este problema. (2) (9)

DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO DEL INSOMNIO. DIAGRAMA SOBRE EL MÉTODO UTILIZADO POR LOS MÉDICOS



En el caso que, tras la valoración del paciente y la correspondiente realización de la anamnesis, se identifica algún factor específico como causante (o contribuyente) a la aparición de insomnio, el tratamiento inicial debería dirigirse a contrarrestar o eliminar dicho factor causal.

La utilización de agentes hipnóticos (fundamentalmente, benzodiazepinas) constituye el tratamiento de elección del insomnio agudo o transitorio. El objetivo del tratamiento es normalizar las alteraciones en el patrón del sueño del paciente en el transcurso de días o semanas. Sin embargo, el uso de hipnóticos debería considerarse tan sólo cuando otras medidas conservadoras (higiene del sueño, terapia conductual) se muestren ineficaces y el paciente se sienta claramente desbordado por su problema de base y necesita ayuda para disminuir sus niveles de ansiedad.

En el tratamiento del insomnio, la selección del agente a utilizar debe individualizarse de acuerdo con la edad del paciente, las enfermedades que padece (incluyendo los fármacos para su tratamiento) la duración que se prevea para el mismo, deben considerarse de forma conjunta con la sintomatología de insomnio que presenta y las farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente a utilizar. En general, resulta preferible la utilización de agentes de vida media corta, aunque, en pacientes con ansiedad diurna, la administración de agentes de vida media larga puede ser de utilidad.

La instauración de un tratamiento farmacológico racional del insomnio, especialmente cuando éste ya es crónico, debería guiarse por cinco principios fundamentales: utilizar la mínima dosis eficaz; administrar el tratamiento de forma intermitente; prescribir medicación para corto plazo (su uso regular no debería superar las 3 – 4 semanas); interrumpir el tratamiento de forma gradual; y, vigilar la posible aparición de insomnio de rebote tras la suspensión del tratamiento.

El tratamiento farmacológico racional incluye elegir la medicación correcta y la dosis adecuada para conseguir el mejor resultado en cada paciente. El clínico debe comenzar con un buen diagnóstico, y seleccionar después un agente terapéutico eficaz contra ellos.

La eficacia farmacológica debe sopesarse frente a los efectos secundarios. Una de las razones más comunes para no cumplimiento y fracaso por consiguiente de la terapia, es la aparición de efectos secundarios considerados inaceptables por el paciente. Por otra parte, la dosificación inadecuada también es una de las principales causas para la falta de respuesta. La dosis ideal para un determinado paciente puede estar influenciada por una variedad de factores, como el uso concomitante de otros medicamentos o de alcohol, enfermedades médicas, sensibilidades a fármacos previas, edad y diferencias metabólicas individuales. Así pues, es necesario individualizar la dosis y resulta esencial una titulación cuidadosa.

INSOMNIO TRANSITORIO:

En caso del insomnio transitorio (2 a 3 días de duración) el tratamiento debería centrarse principalmente en la instauración de medidas no farmacológicas, insistiendo en la adherencia

a las normas de higiene del sueño. En el caso en que se considere el tratamiento con benzodiazepinas, podría administrarse un hipnótico de vida media corta a la dosis mínima eficaz, durante 2 o 3 noches solamente. Cuando el paciente presenta insomnio de corta duración, además de las medidas no farmacológicas, podría administrarse un hipnótico de manera intermitente; por ejemplo, una noche de cada tres, durante 7 a 10 días.

INSOMNIO DE CORTA DURACIÓN:

En los casos de insomnio de corta duración, el médico puede asesorar al paciente y recetar un ansiolítico y/o fármaco hipnótico con el fin de intentar "romper el círculo" de ansiedad de insomnio. En los insomnios de corta duración producidos por un trastorno clínico, el médico puede elegir tratar el problema subyacente con el fin de mejorar el insomnio, o tratar directamente el insomnio además del trastorno médico concreto, mediante la administración de un fármaco hipnótico.

Los fármacos hipnóticos más vendidos de los actualmente comercializados son los utilizados para tratar el insomnio transitorio y de corta duración. Después de que el problema temporal se haya solucionado o corregido, la mayoría de los pacientes pueden interrumpir la medicación y volver a presentar un sueño normal.

INSOMNIO CRÓNICO:

En el insomnio de larga duración o crónico, como tratamiento de primera elección debería adoptarse la instauración de terapias no farmacológicas. Si éstas son insuficientes para aliviar la sintomatología del paciente, se podría iniciar tratamiento farmacológico como coadyuvante. En la mayoría de los casos, los hipnóticos deberían utilizarse de forma intermitente y durante breves períodos de tiempo (no superiores a tres semanas) para prevenir el posible desarrollo de tolerancia y dependencia.

El médico debe intentar tratar en primer lugar la causa subyacente del mismo. El paciente puede recibir un antidepresivo si presenta una depresión endógena, un ansiolítico si padece de ansiedad o un analgésico si tiene un dolor crónico. Asimismo, en estas situaciones los médicos también recetarán medicamentos hipnóticos en los casos que lo consideren necesario.

En una encuesta realizada recientemente, los médicos describieron las diferentes características que consideran más deseables para un fármaco hipnótico. Los médicos desearían que los fármacos hipnóticos:

- Produjeran un periodo de latencia del sueño corto, es decir, un inicio rápido de la acción.
- Aumentaran el periodo total de sueño, es decir, que la duración de su acción fuera lo suficientemente prolongada.

- Disminuyeran los episodios de despertares nocturnos.
- No modificaran el patrón de los estadios del sueño fisiológico natural.
- No ocasionaran amodorramiento durante el día, es decir, no se acumularan en la sangre ni tuvieran una duración de la acción demasiado prolongada.
- No produjeran tolerancia, es decir, la necesidad de aumentar la dosis de la medicación para obtener el efecto deseado.
- Carecieran de posibles efectos de abuso o adicción.
- No produjeran insomnio de rebote ni ansiedad durante el día.
- Carecieran de efectos indeseables sobre el sistema nervioso central, como amnesia anterógrada. (2) (8) (9)

5.1 HISTORIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El tratamiento farmacológico del insomnio como modalidad terapéutica se inició hacia la segunda parte del siglo pasado con la introducción del bromuro; sin embargo, la administración de dosis eficaces de esta sustancia originaba irritabilidad, temblores y marcha inestable, efectos que limitaron su empleo.

Para principios de este siglo, en 1912, hacen su aparición los barbitúricos de los que se sintetizaron aproximadamente 2,500 variedades en búsqueda de menos riesgo de toxicidad, pero no fue así ya que este grupo farmacológico ocasionaba efectos secundarios graves y adicción, motivo por el cual ya no se utilizan actualmente.

En la década de los 60's aparecen las benzodiazepinas. Este grupo de fármacos se desarrollaron debido al mayor conocimiento de los efectos de inhibición del receptor GABA. Aunque las benzodiazepinas son altamente eficaces y generalmente seguras, su empleo indiscriminado ha dado lugar a que se efectúe una nueva valoración sobre su modo de empleo.

En 1985 iniciaron las investigaciones sobre un nuevo compuesto que rompería el patrón tradicional de los fármacos hipnóticos comercializados. El nombre de este compuesto es Zolpidem el cual inicio su comercialización en 1988, debido a los rasgos de gran seguridad y alta eficacia que presenta versus a las benzodiazepinas actualmente empleadas. (2) (4)

5.2 BENZODIACEPINAS

Durante los últimos 20 años, las benzodiazepinas han sustituido a los barbitúricos y otros sedantes hipnóticos en el tratamiento del insomnio y estos agentes representan un avance significativo en términos de seguridad y en menor potencial de adicción. Las benzodiazepinas proporcionan eficacia consistente con menos sedación, efectos adversos interacciones farmacológicas y en general un perfil terapéutico más seguro que los barbitúricos

Cuando una benzodiazepina es clínicamente eficaz, el alivio sintomático aparece con frecuencia a los pocos días y se hace óptimo antes de cuatro o seis semanas. Debe usarse la dosis eficaz mínima y se programaran a través de vigilancias periódicas para monitorizar la respuesta, el cumplimiento y los efectos secundarios, así como para reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento. El complejo GABA / benzodiazepina se adapta de modo gradual a la terapia benzodiazepínica continua; así pues la medicación debe disminuirse gradualmente antes de suspenderla.

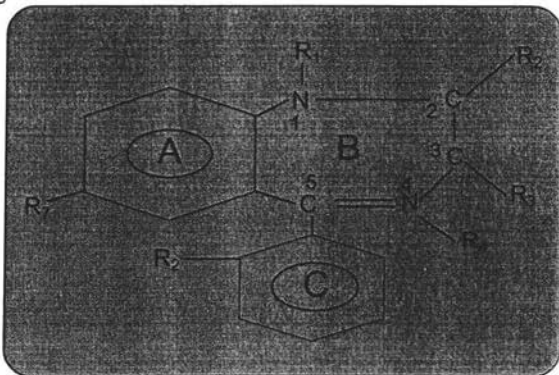
Las benzodiazepinas son eficaces como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsionantes y relajantes musculares. Son relativamente seguras en tratamiento asociado con la mayoría de los demás medicamentos y enfermedades médicas, y por lo general no resultan letales si se toman solas en sobredosis. Sin embargo son susceptibles de abuso y pueden provocar tolerancia, dependencia, y reacciones de abstinencia, por lo que su empleo debe ser breve en la mayoría de los casos.

QUÍMICA

El término benzodiazepina se refiere a la posición de la estructura compuesta por un anillo de benceno (A) fusionado a un anillo de diazepina de 7 miembros (B). Sin embargo, dado que todas las benzodiazepinas importantes contiene un constituyente 5-arilo (en el anillo C) y un anillo 1,4-diazepina, el vocablo significa en realidad benzodiazepina 5-arilo-1,4.

La naturaleza química de los sustituyentes en las posiciones 1 a 3 puede variar ampliamente y puede incluir anillos triazolo o imidazo fusionados en las posiciones 1 y 2. Los grupos aceptores de electrones en la posición

7 aumentan de modo notable la actividad; los grupos liberadores de electrones o grandes en esta posición o los sustituyentes en cualquier otro sitio en el anillo reducen la actividad. Los grupos aceptores de electrones en la posición orto en el anillo C aumentan la potencia mientras que los sustituyentes en cualquier otro sitio disminuyen la actividad



FARMACOCINÉTICA.

En general, las benzodiazepinas son fármacos que se absorben adecuadamente en el tracto gastrointestinal. Se distribuyen ampliamente en los tejidos corporales y atraviesan la barrera hematoencefálica.

Las concentraciones plasmáticas de estos fármacos y de sus metabolitos activos pueden variar ampliamente en cada paciente, de modo que es difícil definir las concentraciones plasmáticas terapéuticas. La vida media de estos compuestos puede ser diferente en cada paciente, del mismo modo que sus efectos secundarios. Es por esto que la dosis respuesta para cada paciente es un argumento muy importante en contra de las benzodiazepinas.

ABSORCIÓN:

Todas las benzodiazepinas se absorben bien en el tracto gastrointestinal, sus tasas de absorción son distintas. Los agentes de absorción rápida, tiene efectos terapéuticos rápidos; sin embargo, algunos pacientes pueden notar aparición precoz de somnolencia y relajación muscular subjetivamente desagradables. En esos sujetos puede ser preferible una benzodiazepina de absorción más lenta.

LIPOFILIA:

La lipofilia (o solubilidad en los lípidos) de una benzodiazepina influencia también el comienzo de su acción, así como la duración del efecto después de una sola dosis. Las benzodiazepinas más lipofílicas (p.ej. diazepam) cruzan la barrera hematoencefálica con más rapidez, pero también se distribuyen más rápidamente en los tejidos periféricos (sobre todo en el tejido adiposo). Así pues, sus efectos centrales disminuyen en menos tiempo. Las concentraciones cerebrales eficaces de benzodiazepinas menos lipofílicas (p.ej. lorazepam) pueden mantenerse más tiempo después de una sola dosis, puesto que la distribución periférica es menor.

Eso explica por que la vida media de eliminación no es la medida útil de duración de la acción. Después de una sola dosis, una benzodiazepina con vida media de eliminación más larga (p.ej diazepam) puede tener un efecto más breve que otra de vida media de eliminación más corta (p.ej. lorazepam), debido a diferencias en la lipofilia y por tanto en la distribución. Así pues, la duración de la acción (y la vida media) debe usarse para guiar las pautas de dosificación y la evaluación de los síntomas durante la terapia de mantenimiento prolongada y la supresión gradual del tratamiento.

Las benzodiazepinas de vida media larga se acumulan mucho en la pautas posológicas a intervalos de 24 horas o menos. Por consiguiente, con el tiempo es posible que aparezcan efectos acumulativos de sedación y de deterioro del rendimiento. Esto es motivo de especial preocupación en los pacientes de edad avanzada, en los que la vida media de la benzodiazepina aumenta en 2 a 4 veces, hecho que hace esencial la reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. Sin embargo, las de vida media desaparecen de los receptores cerebrales

tan lentamente como se acumulan en ellos, con lo que se minimiza la aparición del síndrome de abstinencia al finalizar el tratamiento.

Las benzodiazepinas se metabolizan a través de una de dos vías hepáticas: oxidación o conjugación. La oxidación puede producir metabolitos activos con larga duración del efecto (p.ej., el desnetildiazepam es un metabolito con acción prolongada del diazepam, el clordiazepóxido, el cloracepato, el halacepam y el precepam). Las benzodiazepinas con metabolitos activos son más sensibles a los factores que pueden alterar el metabolismo, como la vejez, la disfunción hepática y el uso simultáneo de otros fármacos. En presencia de esos factores suele ser necesario ajustar la dosis, o emplear un agente sin metabolitos activos.

Las benzodiazepinas metabolizadas por conjugación (p.ej. oxacepam, loracepam), que no tienen metabolitos activos, así como algunas metabolizadas por oxidación que tienen metabolitos activos menores (p.ej. alprazolam), son menos sensibles al envejecimiento, la disfunción hepática y el uso simultáneo de otros medicamentos; sin embargo, exhiben mayor sensibilidad a la insuficiencia renal.

En la tabla 3 se muestra un resumen de farmacocinética de las principales benzodiazepinas.

FARMACOLOGÍA.

Las benzodiazepinas actúan sobre el SNC donde existen receptores específicos en el cerebro y la corteza cerebral (tipo 1), en la corteza cerebral y médula espinal (tipo 2) y en los tejidos periféricos (tipo 3). La unión de las benzodiazepinas a su receptor potenciaría la afinidad del GABA (neurotransmisor central inhibitor) por sus receptores. Los receptores localizados en las áreas cerebrales estarían implicados en la sedación, mientras que los tipos 2 se concentran en las áreas responsables del conocimiento, la memoria y de las funciones psicomotoras. La mayoría de las benzodiazepinas actúan de forma no selectiva sobre ambas localizaciones, lo que podría explicar tanto sus efectos hipnóticos, como sus efectos adversos sobre el SNC. Sin embargo, dada la limitación de los datos experimentales disponibles resulta bastante controvertido establecer cual de las actividades de un tipo específico de receptor es responsables de las diferentes propiedades farmacológicas de cada fármaco. (13) (19).

No se conoce con exactitud los lugares y mecanismos precisos de acción de las benzodiazepinas. Estos fármacos parecen actuar sobre el tallo cerebral, hipotálamo y tálamo, teniendo propiedades anticonvulsivas, ansiolíticas, hipnóticas-sedantes y de relajación muscular. Sus efectos pueden estar mediados a través de un neurotransmisor de inhibición, el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta idea está apoyada por evidencias de comportamiento y electrofisiológicas de que los efectos de las benzodiazepinas habitualmente se reducen o se evitan con un tratamiento previo con antagonistas del GABA.

TABLA 3. FARMACOCINÉTICA DE LAS BENZODIACEPINAS

Intermedia	Intermedia	Alprazolam (Tafil, Xanax)	Oxidación	Alfa-hidroxi-alprazolam
Intermedia	Intermedia	Clordiacepóxido(Librium)	Oxidación	Desmetilclordiacepóxido, Desmetildiacepam, Oxacepam, Desmoxepam
Rápida	Intermedia / alta	Cloracepato (Tranxilium)	Oxidación	Desmetildiacepam, Oxacepam, Diacepam
Rápida	Alta	Diacepam (Valium)	Oxidación	Desmetildiacepam, Oxacepam
Intermedia / lenta	Intermedia / alta	Halacepam (Alapryl)	Oxidación	Desmetildiacepam, Oxacepam
Intermedia	Baja	Loracepam (Orfidal, Ativán)	Conjugación	Ninguno
Intermedia / lenta	Baja	Oxacepam (Adumbran)	Conjugación	Ninguno
Intermedia	Intermedia / alta lenta	Precepam	Oxidación	Desmetildiacepam, Oxacepam

FISIOLOGÍA DEL RECEPTOR DE GABA Y DE LAS BENZODIACEPINAS.

Es importante tener un conocimiento exhaustivo de estos conceptos, dado que se piensa que GABA desempeña un papel crítico en el sueño, y debido a que la mayoría de los tratamientos actuales del insomnio actúan a este nivel.

En la figura 7 se muestra que el complejo del receptor de GABA se encuentra localizado en la membrana posináptica. Los 3 principales componentes del receptor GABA SON :

■ Lugar de reconocimiento de las benzodiacepinas:

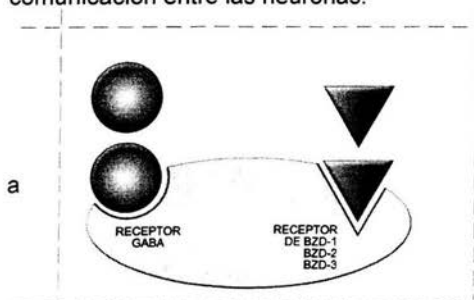
En el SNC se han identificado al menos 3 receptores diferentes de las benzodiacepinas. Estos receptores se denominan BZD-1, BZD-2 Y BZD-3. En algunas ocasiones se denominan como Omega 1,2 y 3. Parece que los fármacos benzodiacepínicos se unen a estos receptores y ocasionan efectos ansiolíticos, anticonvulsivos y sedantes.

■ Lugar de reconocimiento de GABA:

El sitio de reconocimiento de GABA tiene afinidad por este neurotransmisor. GABA, después de ser liberado en la sinapsis, se une fundamentalmente a este sitio y desencadena en cambio en el canal de cloro, tal como se describirá posteriormente. Se han identificado dos subtipos de receptores de GABA: el GABA A y el GABA B. Los receptores GABA A, están adecuadamente caracterizados y se piensa que desempeñan un papel fundamental en el sueño. La actividad sináptica de GABA B se ha relacionado de forma hipotética con el tono muscular.

■ Canal de cloro:

El canal de cloro se localiza muy próximo a los lugares de reconocimiento de GABA Y BZD. Tal como se muestra en la figura 4, el canal de cloro se mantiene cerrado durante el estado de reposo. Sin embargo, cuando se activan los receptores GABA O BZD, aumentan el paso de este ión. Cuando el cloro se introduce en la región posináptica, se produce la comunicación entre las neuronas.



PAPEL DESEMPEÑADO POR EL RECEPTOR GABA EN EL SUEÑO.

Después de que GABA es sintetizado y liberado la sinapsis, este neurotransmisor interactúa con el receptor de GABA, originando la apertura del canal de cloro. En este momento, los iones de cloro entran en la región posináptica; este hecho da lugar a una hiperpolarización de la célula posináptica, estado en el que es mucho menos

FIGURA 7: COMPLEJO RECEPTOR GABA

probable que la célula se descargue.

Se produce una disminución de las influencias de excitación y los pacientes presentan un efecto ansiolítico y relajación muscular.

La mayoría de las benzodiazepinas no diferencian entre los tres lugares de unión de las benzodiazepinas (también denominadas omega 1, 2 y 3) y este hecho puede explicar los efectos secundarios indeseables que ocurren de forma paralela a los efectos hipnóticos.

Como resultado de su acción, las benzodiazepinas pueden producir todos los niveles de depresión del SNC, desde sedación leve e hipnosis hasta coma (a dosis muy elevadas). A las dosis normalmente recomendadas, las benzodiazepinas parecen ejercer un efecto muy pequeño sobre los otros sistemas orgánicos importantes.

El reconocimiento de sitios receptores de los neurotransmisores se debe, a que los receptores como el de GABA, contienen un numeroso sitios de unión los cuales son empleados por los diferentes fármacos como las benzodiazepinas, barbitúricos, etc.

Las benzodiazepinas no son depresores neuronales generales como los barbitúricos. Todas la benzodiazepinas tienen perfiles farmacológicos muy similares. Sin embargo difieren en selectividad y la utilidad clínica de las benzodiazepinas varía así de modo considerable.

La elección de una benzodiazepina en concreto depende de si el tratamiento será breve o a largo plazo. Las que tardan menos en alcanzar su nivel plasmático máximo ofrecen un inicio de acción más rápido y son más adecuadas para la administración en periodos cortos. Para la administración crónica resulta de gran importancia la vida media de eliminación.

En cambio, la relativa ausencia de acumulación de las benzodiazepinas de vida media corta tras múltiples dosis minimiza las probabilidades de efectos acumulativos de sedación diurna o deterioro del rendimiento. Después de terminar el tratamiento, la rápida desaparición del medicamento de los receptores aumenta las probabilidades de que sobrevenga rápidamente un síndrome de abstinencia. Por tanto, el tratamiento con benzodiazepinas de vida media corta e intermedia debe finalizarse con pauta de reducción progresiva.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos asociados a la administración de benzodiazepinas son de carácter dosis – dependiente y se correlacionan con sus propiedades farmacocinéticas. En general, su magnitud y duración aumentan en función de la dosis administrada y de la edad del paciente. Las benzodiazepinas que presentan una duración de su vida media, de intermedia a larga, presentan un mayor potencial de producir sedación diurna y alteraciones psicomotoras. Los efectos residuales que aparecen al día siguiente, incluyen somnolencia, incoordinación psicomotora y alteraciones cognitivas; si bien, en algunos pacientes, se produce tolerancia a algunos de estos efectos adversos.

Las benzodiazepinas pueden producir, en grado variable, somnolencia, aturdimiento,

laxitud, incremento en el tiempo de reacción, descoordinación motora, disartria, ataxia, confusión y amnesia anterógrada. Dicha amnesia, afecta principalmente a la asimilación de nueva información en la memoria a largo plazo, no afectando a los conceptos previamente aprendidos.

Como ya se ha señalado, la administración de benzodiazepinas se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico, especialmente cuando se utilizan dosis elevadas, durante la primera semana de tratamiento o en tratamientos prolongados y cuando se emplean agentes de vida media larga.

Las benzodiazepinas pueden deprimir al centro respiratorio. Sin embargo, en la práctica este aspecto sólo requiere vigilancia cuando se utilizan por vía parenteral, al ser mayor riesgo cuando se administran por vía intravenosa rápida.

De forma ocasional, se han asociado con la administración de benzodiazepinas la aparición de cambios en el comportamiento y de alteraciones en el pensamiento (confusión, comportamiento anormal o estrambótico, agitación, hiperexcitabilidad, alucinaciones auditivas y visuales, ideación paranoide, pánico, delirio, despersonalización, etc.) que se manifiestan en forma de agresividad, extroversión excesiva y actos antisociales, que en ocasiones, se acompaña de amnesia sobre este comportamiento.

La aparición de ansiedad diurna e insomnio de rebote ocurren con mayor frecuencia cuando se utilizan agentes de corta vida media. Su frecuencia puede disminuirse utilizando la dosis más baja posible, reduciéndola progresivamente hasta la finalización del tratamiento. Las benzodiazepinas con una duración de acción intermedia, de forma teórica, no ocasionarían ni insomnio de rebote ni efectos residuales al día siguiente, sin embargo, ambos efectos adversos se presentan con este tipo de fármacos también. (13) (14) (15)

DEPENDENCIA FÍSICA Y PSICOLÓGICA:

Para asegurar la efectividad y seguridad del uso de las benzodiazepinas, se debe informar a los pacientes que pueden producir dependencia física y psicológica y que es aconsejable que consulten a su médico antes de incrementar la dosis o suspender abruptamente el medicamento.

Los individuos propensos a la adicción (así como farmacodependientes o alcohólicos) deben mantenerse bajo vigilancia cuidadosa mientras reciban benzodiazepinas u otro agente psicotrópico, debido a la predisposición de dichos pacientes a la habituación y dependencia.

La dependencia puede estar caracterizada por el desarrollo de tolerancia o tendencia a aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto; por un deseo o necesidad insaciable de continuar tomando el fármaco y de conseguirlo mediante cualquier método y por la existencia de una necesidad fisiológica y, en algunas ocasiones, física del fármaco.

La duración del tratamiento, se trata del factor más importante y el primero en ser conocido como condicionante de la dependencia. Por encima de los 3-4 meses de tratamiento, la dependencia parece establecida en la mayoría de los pacientes. En este sentido, se dispone

de un estudio en el que se manifiesta en el 43% de los pacientes de la muestra cuando el tratamiento se prolongaba por encima de los 8 meses; en comparación, con el 5% que lo presentaron estando en tratamiento durante un período inferior a los 8 meses.

La dosis de mantenimiento no parece ser tan relevante en cuanto al desarrollo de dependencia, como se había postulado en el pasado. En la actualidad se acepta que la dependencia puede aparecer tanto a dosis terapéuticas como a dosis elevadas; en el segundo caso generalmente, cuando se interrumpe el tratamiento tras períodos de 4 a 6 semanas o más.

Después de la suspensión abrupta del medicamento, se presentaron síntomas de abstinencia, similares en naturaleza a aquellos observados con barbitúricos y alcohol (convulsiones, temblor, calambres abdominales y musculares, vómito y sudoración). Los síntomas de abstinencia más severos usualmente se han limitado a aquellos pacientes que recibieron dosis excesivas y por período extenso. Por consiguiente, después de una terapia de cierta duración se debe evitar una suspensión abrupta del medicamento y se debe conseguir un esquema de disminución gradual de dosis.

Sea cual sea, la causa que ha originado la dependencia al tratamiento con benzodiazepinas, la actitud terapéutica no varía. En cualquier caso, la interrupción del tratamiento nunca debe ser brusca, recomendándose realizar una reducción progresiva que, en general, no debería superar el 25% de la dosis cada semana.

La velocidad de dicha reducción variará en función de la dosis, la potencia y la vida media de la benzodiazepina utilizada, lo que implica que el ritmo de reducción deba adecuarse a los síntomas que presente el paciente durante el proceso de interrupción del tratamiento.

Los datos disponibles en cuanto a la situación de mala utilización y abuso, y de desarrollo de dependencia a las benzodiazepinas resultan controvertidos teniendo en cuenta el patrón de consumo de estos fármacos en nuestra sociedad. Tan sólo una minoría de los pacientes que las utilizan de forma crónica precisa aumentar la dosis administrada, la mayoría siguen considerando su medicación efectiva y, en general, rechazan los intentos por finalizarlo. Además, las consecuencias sociales de esta dependencia no suelen ser relevantes.

TOLERANCIA:

La tolerancia a un fármaco se produce cuando tras su administración repetida una dosis concreta del mismo produce un efecto menor, o dicho de otra forma, cuando se deben administrar dosis crecientes del fármaco para conseguir los efectos producidos por la dosis original.

El uso prolongado de benzodiazepinas puede originar tolerancia. El uso a corto plazo de dosis más elevadas de benzodiazepinas también puede ocasionar un fenómeno de tolerancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Las benzodiazepinas producen efectos depresores sobre el SNC cuando se coadministran con otros fármacos depresores del SNC como barbitúricos o alcohol, medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivos, antihistamínicos u otros fármacos depresores.

TABLA 4. PRINCIPALES INTERACCIONES DE LAS BENZODIAZEPINAS

MEDICAMENTO PAUSANTE	MEDICAMENTO TESTADO	COMENTARIOS
Alcohol / Depresores Del SNC	[↑] Benzodiazepina	Efectos Depresores Auditivos
Cimetidina, Contraceptivos Orales, Disulfiram, Isoniazida	[↑] Benzodiazepina	Inhibición Del Metabolismo Hepático, ↑ De Los Efectos Depresores Sobre El SNC
Probenecid	[↑] Benzodiazepina	Inicio De Acción Mas Rapido O Efecto Más Prolongado
Tabaco	[↓] Benzodiazepina	↑ Del Aclaración, ↓ De La Vida Media
Teofilinas	[↓] Benzodiazepina	Antagonismo De Los Efectos Farmacológicos
Macrolidos (Eritomicina)	[↑] Triazolam	↑ De La Biodisponibilidad De Triazolam
Benzodiazepina	[↑] Digoxina	↑ De Los Niveles Plasmáticos Y De La Toxicidad De La Digoxina

[] Concentración

↑ Aumento

↓ Disminución

CONTRAINDICACIONES.

Las benzodiazepinas están contraindicadas en caso de hipersensibilidad a las mismas (puede existir sensibilidad cruzada entre distintos agentes), apnea del sueño, alcoholismo crónico, durante el embarazo (especialmente, en el primer trimestre) y la lactancia, en caso de glaucoma de ángulo estrecho (ya que pueden ejercer actividad anticolinérgica), hipotonía muscular, miastenia grave y la utilización concomitante junto a otros depresores del SNC.

Deben utilizarse con precaución en sujetos con alteración de la función renal o hepática y aquellos que presenten afecciones respiratorias, especialmente si se acompañan de insuficiencia respiratoria.

SOBREDOSIFICACION :

La sobredosificación de benzodiazepinas generalmente se manifiesta por grados de depresión del SNC que van desde somnolencia hasta coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo. En casos más serios y especialmente cuando se ingirieron otros medicamentos o alcohol, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, estado hipnótico, coma en fase uno 1) a tres 3) y muy raramente, la muerte. (11)

5.3 TRATAMIENTO DEL INSOMNIO CON BENZODIAZEPINAS.

La elección de una benzodiazepina concreta se basa en las molestias características del sueño presentadas por el paciente (por ejemplo, periodo de latencia del sueño prolongado o despertar en las primeras horas de la mañana), edad, estado físico del paciente, junto con la vida media de eliminación y otras características del fármaco.

La selección del fármaco también puede depender del tipo de insomnio a tratar. El insomnio transitorio probablemente responderá a la instauración de tratamiento durante una o varias noches con una dosis baja de una benzodiazepina de eliminación relativamente rápida.

El tratamiento óptimo del insomnio de corta duración consiste en el adecuado empleo de medidas higiénicas del sueño junto con un tratamiento coadyuvante con una benzodiazepina. En general, el tratamiento con benzodiazepinas se administrará durante varias semanas de forma intermitente. Después de que el paciente duerma adecuadamente durante una o dos noches, éste solamente tomará el fármaco en los casos necesarios. Algunos especialistas recomiendan la administración de este tipo de fármacos en noches alternas.

En el tratamiento del insomnio crónico puede ser necesaria la administración de fármacos hipnóticos, mientras que el médico intenta determinar y tratar el trastorno subyacente que lo origina. En estos casos, el empleo de un fármaco hipnótico benzodiazepínico puede ser intermitente, quizás una de cada tres noches y, en general, el paciente debe interrumpir

la administración del fármaco después de varios meses de emplearlo. Aunque los médicos pueden utilizar una benzodiacepina a largo plazo y de forma intermitente para el tratamiento del insomnio crónico, estos fármacos sólo están indicados para el tratamiento del insomnio de corta duración caracterizado por la existencia de dificultades para quedarse dormido, despertares nocturnos frecuentes y/o despertares en las primeras horas de la mañana.

Los médicos se han dado cuenta recientemente de que no todas las benzodiacepinas tienen las mismas características; por el contrario, cada una presenta un perfil claramente diferente de efectos secundarios. Las benzodiacepinas de acción prolongada pueden producir una sedación excesiva a la mañana siguiente. Las benzodiacepinas de acción corta o intermedia pueden producir ansiedad de rebote durante el tratamiento o insomnio de rebote cuando se interrumpe la administración del fármaco. Si el paciente interpreta que el insomnio de rebote constituye un empeoramiento de su trastorno puede aumentar la dosis, lo que origina un uso excesivo y dependencia.

A corto plazo, las benzodiacepinas de acción corta producirán una mejoría del sueño sin afectar de forma negativa el funcionamiento durante el día. Sin embargo, en general los efectos beneficiosos producidos por estos fármacos disminuyen cuando su administración se realiza durante extensos periodos de tiempo.

EFFECTOS DE LAS BENZODIACEPINAS SOBRE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO.

El sueño fisiológico normal contiene distintas etapas que se presentan de acuerdo a un patrón regular.

Las benzodiacepinas pueden alterar estos estadios normales de diferente modo:

- a) Disminución del sueño lento: se piensa que los estadios 3 y 4 del sueño, conocidos como sueño lento o delta, son los más profundos y los que producen un sueño más reparador. Una disminución de los estadios 3 y 4 puede asociarse con la sensación de que el sueño fue menos reparador.
- b) Disminución del sueño MOR: las benzodiacepinas disminuyen ligeramente el sueño MOR, fase del sueño que es importante para la memoria, creatividad, estado de ánimo, sexualidad y equilibrio emocional.
- c) Aumento del periodo de latencia MOR: las benzodiacepinas pueden aumentar la longitud del periodo de tiempo transcurrido entre el inicio del sueño y el periodo inicial del sueño MOR.
- d) Aumento del estadio 2 del sueño: las benzodiacepinas pueden aumentar el porcentaje de tiempo de la fase 2, NoMOR, del sueño, que no es tan reparador como el sueño lento. (2)

5.0 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
TABLA 5. COMPARACIÓN DE LAS BENZODIACEPINAS MÁS USADAS PARA EL INSOMNIO

MARCA	DORMICUM	IMOVANE	HALCIÓN	DORAL	TASEDAN
FABRICANTE	ROCHE SYNTEX	RPR	P & UPJOHN	CARTER WALLACE	HORMONA
DOSIS EN EL ADULTO	3.75 - 7.5 Mg	7.5 mg	0.125 - 0.5 mg	15 mg	1 - 2 mg
DOSIS EN EL ANCIANO	N.D	3.75 mg	0.125 mg	7.5 mg	0.5 mg
VIDA MEDIA	1.5 - 2.5 Hr	4 - 7 HR	1.5 - 4.5 HR	39 - 73 HR	10 - 24 HR
EFFECTOS ADVERSOS	Amodorramiento 17% Vertigos 7% Letargo 5%	Vertigo, Somnolencia, Deterioro De La Memoria, Alteración Del Funcionamiento	Amodorramiento 14% Cefalea 9.7% Vertigo 7.8% Nerviosismo 8%	Amodorramiento 12 %	Somnolencia 42% Hipocinesia 8% Nerviosismo 5.2% Vertigo 7% Cefalea 16% Astenia 11%
EFFECTOS RESIDUALES	SI	SI	NO	SI	SI
REBOTE	NO	MÍNIMO	SI	NO	SI
SÍNDROME DE ABSTINENCIA	SI	MÍNIMO	SI	NO	SIN INFORMACIÓN
ALTERACIÓN DE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO	SI	SI	SI	SI	SI

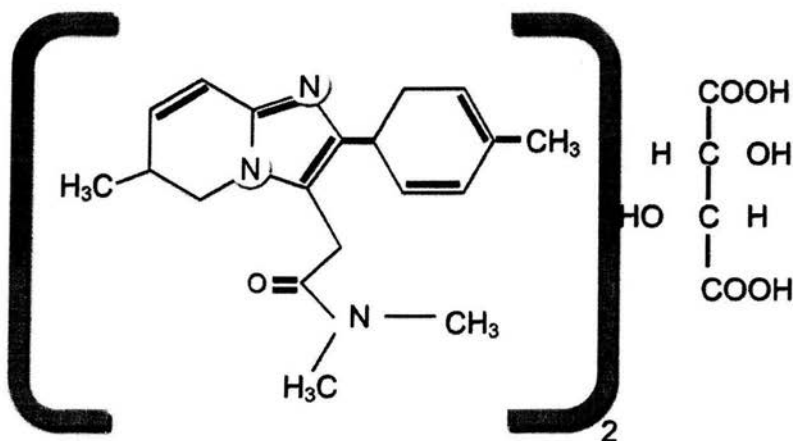
5.4 ZOLPIDEM

El zolpidem (tartrato de zolpidem) fue fabricado por los laboratorios de estudios e investigación de Synthelabo en Francia. Los investigadores de este laboratorio sospechaban que un compuesto que fuera altamente selectivo para el receptor BDZ-1 (omega 1) podría proporcionar los efectos benéficos de un fármaco hipnótico y una menor cantidad de efectos secundarios. Después de realizar extensos experimentos con distintos compuestos imidazopiridínicos, se observó que quien presentaba la mayor actividad hipnótica era zolpidem, por lo cual se seleccionó este compuesto para la realización de ensayos adicionales. Las investigaciones de zolpidem iniciaron en 1985 en EUA.

En 1986 la investigación del zolpidem concluyó considerándolo como un compuesto que rompía con el patrón tradicional de los fármacos hipnóticos comercializados. Su nueva clase química, el mecanismo específico de acción, el mantenimiento de los porcentajes de los estadios del sueño, la prácticamente ausencia de efectos residuales, la ausencia de insomnio de rebote, su tolerancia y bajo potencial de abuso fueron considerados como el inicio de una nueva vía en el campo terapéutico.

QUÍMICA:

La fórmula del zolpidem es: N-N-6-trimetil-2-p-tolil-imidazol[1-2-a]piridina-3-acetamidaL-(+)tartrato(2:1). Su estructura es:



FARMACODINAMIA:

Estos efectos pueden ser explicados por una acción agonista selectiva del complejo receptor macromolecular GABA-omega modulando la abertura del canal del ion cloro y la entrada de iones de cloro cargados negativamente; este hecho hiperpolariza la neurona y disminuye la descarga de excitación. El zolpidem se fija de manera preferencial bajo el subtipo omega 1. En el ser humano, el zolpidem acorta el tiempo de endormecimiento, reduce la cantidad de despertares nocturnos, aumenta la duración del sueño y mejora su calidad. Estos efectos están asociados a un perfil electro-encefalográfico característico, difiere del de las benzodiazepinas. Los estudios de monitoreo del sueño nocturno han demostrado que el zolpidem prolonga la fase II así como las fases III y IV (sueño profundo). A la posología recomendada, el zolpidem no influye sobre la duración total del sueño paradójico (REM o movimientos oculares rápidos).

En general zolpidem tiene las siguientes etapas en su mecanismo de acción:

Etapas 1: zolpidem se une al receptor BDZ-1 (omega-1).

Etapas 2: zolpidem aumenta la afinidad del receptor de GABA para unirse a GABA.

Etapas 3: zolpidem disminuye los impulsos de excitación del cerebro.

Etapas 4: zolpidem produce sueño.

(Figura 8)



TABLA 6. PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE ZOLPIDEM

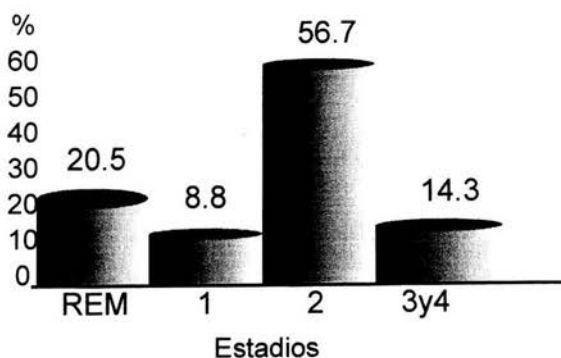
CLASE QUIMICA	IMIDAZOPIRIDINA
MECANISMO NEUROQUIMICO	Acción agonista específica en el lugar del receptor BDZ-1 (omega-1)
INDUCCIÓN DEL SUEÑO	20 – 30 minutos
ARQUITECTURA DEL SUEÑO	Sin cambios a las dosis terapéuticas
DURACIÓN DEL SUEÑO	6 a 7 horas
EFFECTOS RESIDUALES	Raros
EFFECTOS AL DIA SIGUIENTE	Raros
EFFECTOS SOBRE LA MEMORIA	Sin efectos
INSOMNIO DE REBOTE	Sin hallazgos a las dosis terapéuticas
TOLERANCIA	No se observó en 35 días de estudio
EFFECTOS DE SU INTERRUPCIÓN	Pocos
DEPENDENCIA / ABUSO	Potencial bajo
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	Sólo con fármacos con acción depresiva del SNC
INTERACCIÓN CON ALCOHOL	Efecto aditivo (no sinérgico)

5.5 EFECTOS DEL ZOLPIDEM SOBRE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO.

Los estadios del sueño se pueden clasificar como sueño REM o sueño NREM. El sueño REM se asocia con la memoria y el aprendizaje y se piensa que es necesario para el reestablecimiento cerebral y el crecimiento. Los estadios 3 y 4 (sueño lento) del sueño NREM son necesarios para el reestablecimiento de los tejidos corporales, debido a que durante este periodo de sueño se secreta la hormona del crecimiento. El sueño REM ocupa aproximadamente del 20 al 25% del sueño y el sueño NREM ocupa del 75 al 80% del sueño.

Se han estudiado los efectos producidos por zolpidem sobre los estadios del sueño, en general, ha mostrado conservar los estadios del sueño.

Arquitectura del sueño normal



Arquitectura del sueño con zolpidem

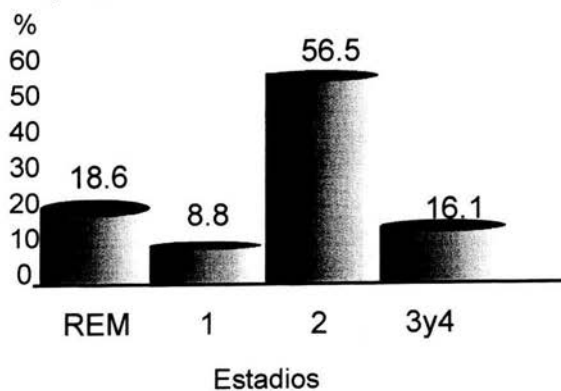


FIGURA 9: COMPARACION ENTRE LA ARQUITECTURA NORMAL DEL SUEÑO Y LA OBTENIDA CON ZOLPIDEM

Por otro lado, las benzodiazepinas se han asociado con porcentajes inferiores de los estadios 3 y 4 del sueño y con porcentajes más elevados del estadio 2 del sueño.

A continuación se resumen las acciones clínicas producidas por zolpidem:

- 1- Disminución del periodo de tiempo necesario para conciliar el sueño.
- 2- Aumento del periodo total de sueño.
- 3- Mejoría de la calidad del sueño.
- 4- Existencia de un número menor de despertares.

La administración de zolpidem no originó hallazgos objetivos de insomnio de rebote o de efectos secundarios.

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN:

Después de la administración oral, el zolpidem presenta una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y una biodisponibilidad de aproximadamente 70% con una concentración plasmática máxima entre 0.5 y 3 horas.

DISTRIBUCIÓN:

A dosis terapéutica, su farmacocinética es lineal. La fijación a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 92%. El volumen de distribución en el adulto es de 0.54 ± 0.02 l/Kg.

ELIMINACIÓN:

El zolpidem es eliminado en forma de metabolitos inactivos (metabolismo hepático) principalmente en la orina (alrededor de 60%) y en las heces (alrededor del 40%). No posee efector inductor sobre las enzimas hepáticas. La vida media de eliminación plasmática es en promedio de 2.4 horas.

En el sujeto de edad avanzada, se observa una disminución del aclaramiento hepático. El pico de concentración es aumentado en aproximadamente 50% sin que exista prolongación significativa de la vida media (3 horas en promedio). El volumen de distribución disminuye a 0.34 ± 0.05 l/Kg. En pacientes con insuficiencia renal, dialisados o no, se observa una disminución moderada del aclaramiento. Los otros parámetros cinéticos no se ven modificados. El zolpidem no es dializable. En los insuficientes hepáticos, la biodisponibilidad del zolpidem

aumenta. Su aclaramiento se reduce sensiblemente y la vida media de eliminación se prolonga (aproximadamente 10 horas).

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento esta contraindicado en los siguientes casos:

- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Menores de 15 años.
- Hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES GENERALES:

Acostumbramiento y dependencia: la utilización de benzodiazepinas o de sustancias emparentadas puede ocasionar el desarrollo de una dependencia física o psíquica. Puede notarse igualmente una pérdida de eficacia cuando se utilizan de manera repetida durante varias semanas. Sin embargo esto no ha sido observado con zolpidem si se presentan las dosis y duración del tratamiento recomendadas. Más allá de la posología recomendada, el riesgo de dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y la asociación con una benzodiazepina. El riesgo es más importante en pacientes con antecedentes de dependencia alcohólica o de toxicomanía, por lo cual, zolpidem no deberá ser utilizado en dichos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes con insuficiencia respiratoria es conveniente tener en cuenta el eventual efecto depresor de las benzodiazepinas y sustancias emparentadas. La administración de zolpidem agrava los síntomas de la miastenia. Se recomienda su uso únicamente en casos excepcionales y bajo estricta vigilancia médica. Si la duración del sueño es insuficiente, el riesgo de alteración de la vigilancia se ve incrementado. Sedación, amnesia, dificultades de concentración y trastornos musculares pueden alterar la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas.

Las reacciones adversas aparecen en relación a la sensibilidad individual y frecuentemente en la hora siguiente a la toma del medicamento si la persona no se acuesta y no se duerme inmediatamente, éstas son:

- Confusión.
- Reacciones paradójicas y de tipo psiquiátrico.
- Pérdida de memoria.
- Vértigo, trastornos del equilibrio, aturdimiento, ataxia.
- Cefaleas.
- Somnolencia diurna.
- Debilidad muscular.
- Astenia.
- Trastornos gastrointestinales.
- Reacciones cutáneas.
- Dependencia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- Alcohol: aumenta el efecto sedativo de las benzodiazepinas y sustancias emparentadas.
- Morfinanos, Barbitúricos: riesgo aumentado de depresión respiratoria que puede ser fatal en caso de sobredosis.
- Depresores del Sistema Nervioso Central: además de los mencionados anteriormente, antidepresivos sedativos, antihistamínicos sedativos, ansiolíticos, etc.
- Clozapina: riesgo aumentado de colapso con paro cardíaco y/o respiratorio.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los signos de sobredosis con zolpidem se manifiestan principalmente con una depresión del sistema nervioso central que puede ir de la somnolencia al estado de coma. En los casos benignos, se encuentran signos de confusión mental. Los casos más serios se manifiestan con ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente un coma, excepcionalmente un fallecimiento.

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica
Hemitartrato de Zolpidem	Stilnox	Tabletas 10mg.

5.6 COMPARACIÓN ENTRE BENZODIACEPINAS Y ZOLPIDEM.

A continuación se muestran en tablas las diferencias significativas entre las benzodiazepinas y el zolpidem relacionado con:

- Características farmacocinéticas y disponibilidad comercial de las benzodiazepinas y sus análogos.
- Efectos de los principales tratamientos farmacológicos utilizados para el insomnio en los principales parámetros del sueño.
- Gravedad de los síntomas que aparecen tras la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas y análogos.

ANALOGOS DE LAS BENZODIACEPINAS

PRINCIPIO ACTIVO	INICIO DE ACCION	EXISTENCIA DE METABOLITOS ACTIVOS	ESPECIALIDAD COMERCIAL	LABORATORIO COMERCIAL
ZOPLICONA	RÁPIDO	NO	IMOVANE	RHONE POULENC RORER DE MEXICO
ZOLPIDEM	RÁPIDO	NO	STILNOX	SANOFI WINTRHOP

TABLA 8 :EFECTOS DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS UTILIZADOS PARA EL INSOMNIO SOBRE LOS MÁS IMPORTANTES PARAMETROS DEL SUEÑO

ACTIVO	LATENCIA DEL SUEÑO	TIEMPO TOTAL DEL SUEÑO	SUEÑO DELTA	SUEÑO REM	CALIDAD DEL SUEÑO	COMENTARIOS
BARBITÚRICOS	D	A	D	D	S.E.	Síntomas de retirada (abstinencia) graves. Efectos residuales al día siguiente.
BENZODIACEPINAS	D	A	D	D	A	Con respecto a los barbitúricos, reducen ligeramente el porcentaje del sueño REM. La respuesta individual depende del tipo de agente, de la dosis, y de la duración del tratamiento. La suspensión brusca del tratamiento puede provocar la disminución del tiempo total del sueño.
ZOPLICONA	D	A	A	SE	A	Disminuye el número de despertares nocturnos
ZOLPIDEM	D	A	A	SE	A	Efectos variables sobre la reducción del número de despertares nocturnos.

D: disminuye

A: aumenta

S.E: sin efecto

TABLA 9 : GRAVEDAD DE LOS SINTOMAS QUE APARECEN TRAS LA INTERRUPCION DEL TRATAMIENTO CON BENZODIACEPINAS Y ANALOGOS

ACTIVO	EFFECTOS RESIDUALES	INSOMNIO DE REBOTE	TOLERANCIA	DEPENDENCIA	COMENTARIOS
BZD ACCIÓN CORTA	0	+++	+++	++	La reducción gradual de la dosificación puede reducir el insomnio de rebote.
BZD ACCIÓN INTERMEDIA	+/++	++/+++	++/+++	++	Los efectos residuales pueden ser más pronunciados si se utilizan dosis elevadas.
BZD ACCIÓN PROLONGADA	+++	0	+	++	Evitar en los ancianos.
ZOLPIDEM	+	0	+	+	Experiencia limitada.
ZOPLICONA	++	++	++	+	Experiencia limitada.

0: prácticamente sin efecto.

+: efecto leve.

++: efecto moderado.

+++: efecto pronunciado.

El insomnio es el estado en el que las personas que lo padecen presentan una insatisfacción subjetiva, que se refleja en un sueño deficiente, una baja de calidad del sueño y/o una deficiencia diurna. El manejo práctico del insomnio debe responder a estas características de queja.

Por lo tanto, el tratamiento del insomnio debe empezar con varias entrevistas con el paciente, en las que todas las evaluaciones subjetivas del sueño y eventos asociados sean investigados cuidadosamente. Durante varias semanas el paciente debe valorar la calidad de su sueño, las conductas relacionadas a él y su estado de ánimo. Esta intervención se apoya en cuestionarios que se le entregan al paciente, para que la información que proporcione sea utilizada en la selección de las intervenciones terapéuticas más adecuadas.

Actualmente se considera cada vez más la efectividad de los procedimientos alternativos, como son los tratamientos conductuales. Por lo cual se describe a continuación las estrategias psicológicas que han sido evaluadas sistemáticamente como tratamientos útiles para el insomnio.

6.1 TRATAMIENTOS COGNITIVOS

Con este concepto se denominan las técnicas que intentan modificar directamente las creencias y/o pensamientos específicos que pueden estar relacionadas con las respuestas desadaptativas de la conducta. Por este medio se ayuda a los pacientes a examinar sus creencias personales sobre el sueño y sus problemas. Asimismo, se proporciona a los pacientes información sobre los procesos básicos del sueño.

Este es el más nuevo de los métodos psicológicos para aliviar el Insomnio, se basa en la teoría de que el sufrimiento del paciente procede en gran parte de patrones de conocimientos o pensamientos distorsionados e inexactos. De acuerdo a técnicas altamente estructuradas y específicas, la terapia cognitiva ayuda a que el paciente remodele sus conceptos mal adaptado y tome una actitud más positiva.

El primer paso de la terapia cognitiva, es identificar las cogniciones disfuncionales específicas asociadas al sueño. Una vez identificadas, se le indica al paciente que empiece a registrarlas en casa tanto en la noche como en el día, haciendo énfasis en que se realice de manera honesta para que posteriormente se inicie la sustitución por conductas más

adaptativas.

En esta terapia cognitiva para el insomnio se utilizan cuatro procesos: primero, se explica que el insomnio puede tener diversas causas y que no sólo el tratamiento con fármacos es eficaz; segundo, se aclaran las malas interpretaciones de las consecuencias del insomnio; tercero, se cambian las explicaciones no realistas acerca del sueño, por ejemplo, la necesidad absoluta de dormir 8 horas; finalmente se trabaja la ansiedad que genera la idea de perder el control debido a la falta de sueño.

En esta sección se considera que las cogniciones no deseadas a la hora de dormir prolongan en período de vigilia (estar despierto) cuando se desea dormir y, el tratamiento se dirige a la disminución del impacto de esas cogniciones, neutralizando su valor y/o decrece su ocurrencia.

a) DETENCIÓN DEL PENSAMIENTO.

La detención del pensamiento es un procedimiento de autocontrol que tiene la finalidad de eliminar los patrones de pensamiento recurrentes, improductivos y/o productores de ansiedad y que tienen como consecuencia la ejecución de una conducta no deseada o bien favorecen el inicio de una secuencia de conductas indeseables.

Esta técnica se ha empleado para detener los pensamientos intrusivos que el sujeto padece cuando se va a dormir, de modo que no estén presentes en el momento en que el sujeto quiere conciliar el sueño.

b) TERAPIA RACIONAL-EMOTIVA (TRE).

La esencia de esta terapia consiste en la idea de que los acontecimientos activantes (A) no producen directamente consecuencias conductuales o emocionales (C), si no creencias (B) sobre esos acontecimientos activantes que son las causas más importantes de la manera en que nos sentimos y actuamos.

El terapeuta promueve que el paciente describa el acontecimiento activador (A). Posteriormente, le pide que describa las consecuencias emocionales y conductuales (C); después se determinan las creencias (B) que subyacen entre (A) y (C) y se enseñan a los sujetos las diferencias entre creencias racionales e irracionales. Después, se inicia la fase de disputa (D) de esas ideas.

Luego se le proporcionan al paciente las ideas racionales que podían reemplazar las irracionales y se le indica que imagine como se sentiría se creyese de verdad las ideas racionales. Después, de esta fase motivacional, el terapeuta empieza a atacar las creencias irracionales del sujeto, pidiéndole que presente pruebas que las apoyen.

c) LA INTENCIÓN PARADÓJICA

La intención paradójica es un método que consiste en persuadir al paciente a enfrentarse a su gran temor, es decir, permanecer despierto. La premisa básica es que la presencia de ansiedad inhibe el inicio del sueño.

Así, la intención paradójica para el insomnio implica instruir a los sujetos para que intenten permanecer despiertos tanto tiempo como les sea posible, indicando que para eliminar esta conducta de preocupación no se producirá ningún daño después de algunas noches sin dormir.

Si el paciente deja de tratar de dormir y en lugar de eso, intenta permanecer despierto, su ansiedad por querer dormir disminuye y entonces fácilmente puede iniciar su sueño. Además, se les enseña a los pacientes a reconceptualizar su problema como no problema., es decir, que deben adoptar una actitud positiva a la hora de ir a la cama.

d) DESENSIBILIZACIÓN SISTEMÁTICA.

También se ha utilizado la desensibilización sistemática para tratar los problemas del insomnio. Con estas estrategias, se pide al paciente que se imagine una secuencia graduada de acontecimientos provocadores de ansiedad junto con una respuesta incompatible con la ansiedad (normalmente de relajación progresiva), con la finalidad de reducir las propiedades nocivas de las situaciones problema. Parece ser que la mayoría de los estudios sobre el insomnio repiten una única imagen que abarca una serie de acontecimientos relacionados con el momento de ir a la cama.

e) MÉTODOS PSICOTERAPÉUTICOS.

Aunque muchos médicos de atención primaria consideran que la psicoterapia se sale del campo de su ejercicio profesional, aceptan con frecuencia que el "aconsejamiento" es una actividad médica apropiada. Si bien muchos médicos subestiman su importancia, la relación médico-paciente es en sí misma un potente instrumento terapéutico. El interés amable, el escuchar con atención, la actitud optimista y el encontrarse disponible son los principales aspectos psicoterapéuticos del papel del médico. Las expresiones de simpatía (capacidad de sentir con el paciente) y una actitud positiva incondicional, así como la ayuda para que el paciente identifique y exprese sus sentimientos, forman parte de la relación terapéutica.

El médico debe en enfrentarse al paciente en forma directa, con tacto y honestidad, en vez de usar frases falsamente tranquilizadoras, como "todo va a ir bien". Tales frases pueden aumentar el sufrimiento al paciente, en vez de aliviarlo. Los beneficios psicoterapéuticos de los encuentros, aunque sean breves, pueden conseguirse animando al paciente para que hable y escuchándolo de forma activa. El médico puede aprovechar el fuerte concepto positivo que los pacientes suelen tener sobre los profesionales de la medicina. Los pacientes también se benefician del poder sanador del tacto, proporcionado por el médico de atención primaria al realizar la exploración física.

La psicoterapia psicodinámica explora las bases del comportamiento humano, para permitir que el paciente comprenda los problemas y cambie de comportamiento. Los principios y técnicas psicodinámicos funcionan con efectividad para la intervención en situaciones de crisis, el tratamiento a corto y largo plazo y en la terapia de pareja, de grupo, de familia e individual.

Muchas veces se dispone de tratamiento con orientación dinámica en clínicas comunitarias, centros de salud mental e instituciones médicas universitarias (como la Clínica del Sueño) etc.

6.2 METODOS EDUCACIONALES (TRATAMIENTOS CONDUCTUALES).

Estos métodos tiene importancia especial para los pacientes con Insomnio. Al principio del tratamiento, el médico debe explicar el trastorno al paciente y enseñarles medidas que puede poner en práctica para controlar el síntoma.

Eso mejora la colaboración del paciente con el médico y anima al cumplimiento del programa terapéutico. Es útil informar al paciente de que el Insomnio encaja con patrones conocidos, que muchas otras personas padecen lo mismo (con frecuencia, pero no siempre) y que las técnicas terapéuticas disponibles (casi) siempre proporcionan alivio. El paciente se siente tranquilizado al comprobar que el médico le comprende, explica los signos y síntomas y le proporciona diversos métodos para hacer frente, disminuir y aliviar su sufrimiento.

El médico debe revisar el estilo de vida del paciente y recomendar prácticas para aliviar el estrés vital. Las recomendaciones beneficiosas para el paciente siempre se relaciona con la implementación de "Buenas practicas de la Higiene del sueño" que a continuación se describe.

HIGIENE DEL SUEÑO:

- 1- Usar la cama sólo para dormir o para la intimidad, evitar ver televisión, leer, u otras actividades en la cama.
- 2- Si permanece despierto después de 20 minutos, abandonar la alcoba y sólo regresar cuando se tenga sueño.
- 3- Levantarse a la misma hora todas las mañanas, independientemente de la cantidad de sueño que se haya tenido durante la noche.
- 4- Suspender el consumo de cafeína y nicotina cuando menos al atardecer, si no es que completamente.
- 5- Establecer un régimen diario de ejercicio.
- 6- Evitar el alcohol ya que puede interrumpir la continuidad del sueño.
- 7- Limitar la ingestión de líquidos al atardecer.
- 8- Aprender y practicar técnicas de relajamiento.
- 9- Regularizar el tiempo diario para ir a dormir y para despertarse diariamente.
- 10- Crear un ambiente confortable, ajustando la luz, la temperatura, etc.
- 11- Evitar consumir diuréticos, hipnóticos, sedantes, etc.

El médico también puede hablar sobre cualesquier mitos y conceptos erróneos sobre el sueño que pueda tener el paciente.

6.3 OTROS MÉTODOS.

Las personas que presentan insomnio frecuentemente tienen ansiedad por tensiones y preocupaciones; es común que sientan que deben realizar mejor su trabajo y responsabilidades, y esto empeora su sueño. Por lo tanto, estos pacientes necesitan aprender más acerca del manejo práctico del tiempo, de las personas y del estrés, más que del manejo del sueño. El papel del especialista de sueño es ayudar a aclarar la naturaleza de estos problemas.

A los pacientes se les ofrece un plan de sesiones que involucra la dedicación específica a sí mismo, en un lugar y tiempo determinado. En estos momentos el paciente debe escribir sus actividades inconclusas, sus preocupaciones y las posibles soluciones que considere adecuadas. Al terminar su escrito, se le indica que debe dirigirse a la cama para dormir.

a) TERAPIAS DE RELAJACIÓN.

La respuesta de relajación deriva de estudios de las técnicas de meditación. El paciente se sienta tranquilo en un ambiente reposado, con los ojos cerrados durante 15 a 20 minutos dos veces al día. Mientras se concentra en la respiración, repite en silencio una palabra o frase simple de significado personal con cada espiración. Los estudios sugieren que, se usa consistentemente, esta práctica proporciona beneficios demostrables, tanto fisiológicos como psicológicos.

El ejercicio se viene recomendando cada vez más como una ayuda para el bienestar mental y para la salud física. Aunque no es una panacea, puede ayudar a las personas con sufrimiento emocional leve o moderado.

La obtención de reposo adecuado puede parecer un objetivo simple, pero resulta difícil para muchas personas. Como paso inicial, el médico puede prescribir buena higiene del sueño.

Aunque estos consejos sobre dieta, ejercicio y reposo parecen de sentido común, los pacientes pueden cumplirlos de modo más estricto cuando se les presentan como instrucciones del médico, sobre todo si el doctor es muy específico en sus prescripciones. El hecho de que el paciente no quiera o no pueda ponerlos en práctica, debe alertar al médico sobre la posibilidad de problemas más serios.

b) RELAJACIÓN MUSCULAR PROGRESIVA.

Están diseñadas para aliviar los despertares somáticos y cognitivos. La relajación somática tiene la finalidad de disminuir la tensión muscular por medio de la relajación muscular progresiva. La relajación cognitiva se centra en los procedimientos de atención tales como el entrenamiento de la imaginación, la meditación y la suspensión de pensamientos (pensamientos intrusivos). Con práctica y repetición durante 15 a 20 minutos dos veces al día, la mayoría de los pacientes obtienen alivio notable.

c) AUTOHIPNOSIS.

La autohipnosis ayuda a que el paciente se relaje profundamente, combate la ansiedad generalizada y permite que el paciente duerma con más facilidad y mejor que antes.

d) BIOFEEDBACK.

La biorretroalimentación o biofeedback usa señales visuales y auditivas procedentes de mediciones biológicas, para conseguir que el paciente aprenda a controlar y modificar sus respuestas biológicas.

Las técnicas de biofeedback son útiles para una variedad de trastornos psicofisiológicos, incluso la ansiedad generalizada.

Pocos médicos de atención primaria tienen tiempo, pericia e interés para usar por sí mismos estas técnicas en los pacientes con insomnio. A pesar de todo, es útil informar a los pacientes de la existencia de tales métodos; el médico puede revisar las opciones y, cuando lo considere apropiado, enviar al paciente a especialistas que usen esos métodos terapéuticos. También puede recomendar libros, cintas magnetofónicas y videos para autoaprendizaje. (7)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

En la actualidad, padecer problemas con el sueño resulta común, de manera que la prevalencia de insomnio se incrementa con la edad siendo más común entre las mujeres, personas con bajo nivel socioeconómico y en pacientes con trastornos médicos, psiquiátricos o con antecedentes de abuso de sustancias. Las situaciones estresantes desempeñan un importante papel en la génesis del trastorno.

El insomnio puede definirse como la sensación subjetiva de malestar respecto a la duración (cuantitativa) y/o calidad del sueño (cualitativa), que se percibe como insuficiente y no reparador, y que afecta negativamente la actividad cotidiana del sujeto. El patrón de síntomas que se presentan es variable, incluyendo la dificultad para iniciar o mantener el sueño, el despertar antes de tiempo en la mañana y/o la sensación de sueño no reparador que producen somnolencia diurna. De acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades, para realizar el diagnóstico de insomnio se requiere que estos síntomas se presenten 3 veces por semana, durante al menos un mes.

El insomnio conlleva consecuencias que afectan a las actividades diurnas del que lo padece tales, como: somnolencia diurna, dificultad de concentración y memorización, disminución del rendimiento en el trabajo, aumento del absentismo, fatiga y cambios del carácter con el consiguiente deterioro de las relaciones interpersonales, etc.

Dormir supone un aspecto crucial de los mecanismos restauradores y reparadores del organismo y para el bienestar psicológico del sujeto. El sueño en las personas sin insomnio abarca dos grandes fases: la fase REM (o de movimientos rápidos de ojos) y la fase No-REM, que a su vez se subdivide en cuatro estadios. El estadio 1, que corresponde con la fase de sueño más ligero, es bastante corto; mientras que el estadio 2 supone más del 50% del tiempo total. Por último, los estadios 3 y 4, constituyen el denominado sueño delta, caracterizado por ser un sueño profundo y restaurador, la reducción de su duración provoca una baja calidad del sueño. (13) (19) (20) (21) (22).

Para realizar un tratamiento correcto del insomnio es fundamental conocer si se trata de un problema de salud, para lo cual debería conocerse la causa que lo origina y realizar un abordaje etiológico. La mayoría de los casos de insomnio suelen ser secundarios a otros problemas de salud, como: enfermedades psiquiátricas, enfermedades crónicas, situaciones de abuso de alcohol u otras sustancias; también puede aparecer como un efecto adverso de diversos fármacos. En cambio, el insomnio primario resulta menos frecuente.

Durante las últimas décadas, la investigación en el campo del sueño ha experimentado grandes avances. El estudio de los ritmos circadianos, el funcionamiento cerebral y las alteraciones del sueño, han llevado a importantes descubrimientos que han formado el entendimiento actual del tema. Por ejemplo, la mayor comprensión de los ritmos circadianos ha llevado a mejorar los métodos para el manejo de ciertas condiciones tales como el desfase, así como las recomendaciones para aliviar los efectos de trabajar en jornadas mixtas. La investigación en la fisiología del sueño ha ayudado a identificar nuevos abordajes farmacológicos para tratar las alteraciones del sueño

Las indicaciones disponibles en el ámbito internacional recomiendan iniciar tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que presenten formas graves de insomnio, debilitante y duradero que influye de forma negativa sobre la actividad diurna. El tratamiento farmacológico sólo debe considerarse tras iniciar la intervención educativa del paciente con el objetivo de asegurar una correcta higiene del sueño.

La instauración de un tratamiento farmacológico racional del insomnio, especialmente cuando éste es crónico, debería guiarse por cinco principios fundamentales: utilizar la mínima dosis eficaz, administrar el tratamiento de forma intermitente, prescribir medicación para corto plazo (su uso regular no debería superar las 3-4 semanas), interrumpir el tratamiento de forma gradual y vigilar la posible aparición de insomnio de rebote tras la suspensión del tratamiento.

La selección del agente a utilizar debe individualizarse de acuerdo con la edad del paciente, las enfermedades que padece (y los fármacos que reciba para su tratamiento) y la duración que se prevea para el mismo, que deben considerarse de forma conjunta con la sintomatología de insomnio que presenta y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del agente a utilizar.

Aunque el grupo de las benzodiazepinas representa el principal avance sobre los barbitúricos (utilizados como medicamentos para el insomnio desde 1964), continúa la búsqueda de nuevos agentes con mejores efectos para favorecer el sueño y con menos efectos adversos. La contribución más reciente es el zolpidem, el primero de una nueva clases de agentes conocidos como imidazopiridinas. Zolpidem es un medicamento para el insomnio de corta duración, el cual se utiliza para el tratamiento del insomnio a corto plazo. Zolpidem ha demostrado tener un sin número de beneficios como: efectos mínimos sobre la arquitectura del sueño, ausencia de efectos significativos al día siguiente, alteraciones de la memoria no

significativas, ausencia de evidencia de insomnio de rebote a las dosis recomendadas, bien tolerado, etc. (13) (19) (21)

En años recientes se han experimentado con nuevos compuestos hipnóticos no benzodiazepínicos como la Imidazopiridina (Zoldipem) y la Ciclopirrolona (Zopiclona), y el Pirazolopirimidina (Zaleplon); las experiencias clínicas las señalan como serias contendientes en el campo de la farmacoterapia del insomnio, ya que presentan mayor afinidad en el efecto hipnótico y con menos efectos colaterales y mínimo riesgo de tolerancia y dependencia. (13) (15) (19) (21)

Asimismo, debe implantarse un programa de seguimiento del paciente, lo que permitirá conocer como se modifican las alteraciones del sueño en función de las intervenciones terapéuticas propuestas, bien sean farmacológicas o psicológicas.

Las intervenciones no farmacológicas sobre el comportamiento y la conducta constituyen el tratamiento de elección en pacientes con insomnio crónico. Asimismo, pueden ser de utilidad en pacientes con insomnio secundario a causas médicas o psiquiátricas. Los resultados de un análisis indica que, en pacientes con insomnio primario, las intervenciones conductuales mejoran diversos parámetros de sueño (cualitativos y cuantitativos) alrededor del 70 al 80%. De entre las diversas intervenciones conductuales, la terapia de control de estímulos, las técnicas de relajación y la de restricción del sueño parecen ser las más efectivas. A pesar de que estas intervenciones resultan más caras, precisan más tiempo y requieren formación y experiencia para su correcta aplicación, los beneficios obtenidos se mantienen durante el tiempo. (13) (20) (21) (24)

No obstante, se requieren más investigaciones y esfuerzos en el área de la educación pública. El mayor reconocimiento de las consecuencias potencialmente devastadoras ocasionadas por los problemas del sueño, ha hecho de él materia de investigación con una prioridad crítica.

—■ Se realizó una revisión bibliográfica sobre el manejo terapéutico del paciente con insomnio.

—■ El insomnio puede definirse como la sensación subjetiva de malestar respecto a la duración (cuantitativa) y/o calidad del sueño (cualitativa), que se percibe como insuficiente y no reparador, y que afecta negativamente la actividad cotidiana del sujeto.

—■ La prevalencia de insomnio se incrementa con la edad siendo más común entre las mujeres, personas con bajo nivel socioeconómico y en pacientes con trastornos médicos, psiquiátricos o con antecedentes de abuso de sustancias.

—■ Las clasificaciones propuestas del insomnio que atienden fundamentalmente a tres características: su intensidad (leve, moderada o grave); su duración (transitorio, de corta duración y larga duración) y por su naturaleza (conciliación, mantenimiento o despertar precoz).

—■ En un tratamiento correcto del insomnio es fundamental realizar un diagnóstico integral que incluya: historia clínica, hábitos del sueño, valoración médica, diario del sueño, aspectos psicológicos y estudios polisomnográficos.

—■ El uso de las benzodiazepinas constituye el tratamiento de elección del insomnio agudo o transitorio; su objetivo es normalizar las alteraciones en el patrón del sueño del paciente en el transcurso de días o semanas. Sin embargo presenta reacciones adversas importantes como son: la sedación, la amnesia, el insomnio de rebote, además de causar tolerancia y dependencia..

—■ El zolpidem es un agente hipnótico no benzodiazepínico, que posee un mecanismo específico de acción, por lo que no altera la arquitectura y el mantenimiento del sueño, con la ventaja de no prácticamente no causar reacciones adversas serias como son: efectos residuales, el insomnio de rebote, tolerancia y potencial de abuso.

—■ Las intervenciones no farmacológicas sobre el comportamiento y la conducta constituyen el tratamiento de elección en pacientes con insomnio crónico.

- 1.- ALVARADO R., FRECUENCIA DEL INSOMNIO EN MÉXICO, ARCH NEUROCIEN (MÉXICO) VOL. 2, NO. 2 pp 114-121. 1997.
- 2.- MANUAL DE FORMACIÓN SOBRE LAS IMIDAZOPIRIDINAS, SANOFI – SYNTHELABO.
- 3.- GUYTON A.C., FISILOGIA HUMANA, 6a ED., INTERAMERICANA, MÉXICO, D.F. 1987, pp 211-216
- 4.- CASTILLO-MONTOYA, ALONSO-VANEGAS, HARO, ESTUDIO DEL SUEÑO Y SU HISTORIA, ARCH NEUROCIEN (MÉXICO), VOL.5 , NO. 3. pp 149-159. 2000.
- 5.- KURT J. ISSELBACHER, EUGENE BRAUNWALD, HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, 13a. ED. VOL. I, INTERAMERICANA MCGRAW-HILL, MADRID, ESPAÑA, 1994. pp 193-199.
- 6.- LAWRENCE M. TIERNEY, STEPHEN J MCPHEE, DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO. 34ª. ED., EDITORIAL MANUAL MODERNO, MÉXICO. D.F., 1999. pp 1009-1010.
- 7.- MORALES RAMÍREZ MARCELA, TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS DEL INSOMNIO. ARCH NEUROCIEN (MÉXICO), VOL. 2, NO. 3 pp 200-204, 1997.
- 8.-Rebeca Mcguirt, Little Rock VA Medical Center, Little, Rock, AR. Krystene Wormley, Xavier University College of Pharmacy, New Orleans, LA. "Treatment of sleep disorders in the elderly."U.S. PHARMACIST. vOL 24, NO.10
- 9.- CASTRO ROMÁN R., TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO, ARCH NEUROCIEN (MÉXICO), VOL. 2, NO. 3, pp 195-199, 1997.
- 11.- GOODMAN GILMAN A., LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 8ª.ED, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA., MÉXICO, D.F., 1991 PP 346-369
- 12.- JAMA (Journal of the American Medical Association, Vol. 251, No.18, 11-Mayo-1984 "Drugs and Insomnia." , pp 2410-14.
- 13.- KIRKWOOD CK. MANAGEMENT OF INSOMNIA. J AM PHARM ASSOCIATION, 1999, 39(5): 688-96.

- 14.- OLIVEROS CALVO S, USO RACIONAL DE BENZODIACEPINAS, INFORMACIÓN TERAPÉUTICA SISTEMA NACIONAL DE SALUD, 1997, 21(5): 113-26.
- 15.- MCEVOY GK, EDITOR, AHFS DRUG INFORMATION 2001. BETHESDA: AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACIST 2001.
- 16.- CALONGE MA., DEPENDENCIA DE LAS BENZODIACEPINAS, HACIA UN USO RAZONABLE, FMC 2000; 7(8): 28-35.
- 17.- MOLLER HJ., EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BENZODIAZEPINES. J CLIN PSYCHOPHARMACOLOGY, 1999 19(SUPPL. 2): 2S-11S.
- 18.- SASTRE GERVÁS I., BENZODIACEPINAS EN TRASTORNOS DE ANSIEDAD E INSOMNIO. BOL INF TER ASTUR, 1999, 1(1): 1-8.
- 19.- WAGNER J, BEYOND BENZODIAZEPINES; ALTERNATIVE PHARMACOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF INSOMNIA, ANN PHARMACOTHER, 1998, 32:680-91.
- 20.- NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE WORKINGGROUP ON INSOMNIA. INSOMNIA: ASSESSMENT AND MANAGEMENT IN PRIMARY CARE. AM FAM PHYSICIAN, 1999, 59 (11): 3029-38.
- 21.- SLEEPNESS IN AMERICA. DIAGNOSIS AND TREATING INSOMNIA. PSYCHIATRY CLINICAL MANAGEMENT 2000, 2. .
- 22.- GRUPO DE TRABAJO DE HIPNÓTICOS DE LA SUBDIRECCIÓN GENERAL DE ATENCIÓN PRIMARIA (ÁREA DE GESTIÓN FARMACIA). ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL INSOMNIO Y LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA. TER ATEN PRIM AREA III, 2000; 4 (3): 1-12.
- 23.- THASE E. TREATMENT ISSUES RELATED TO SLEEP AND DEPRESSION. J CLIN PSYCHIATRY, 2000; 61 (SUPPL 11): 46-50.
- 24.- DRUG THERAPY IS A SMALL PART OF INSOMNIA MANAGEMENT. DRUG THER PERSPECT, 2000; 15 (10): 5-9.
- 25.- INDEX FARMACOLOGIC. www.lcf.uabla_primaria/capituls-index.com.

- 26.- BERTRAM G. KATZUNG, FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA, 7ª. ED., MANUAL MODERNO, MÉXICO, D.F., 2000, pp 417-435.
- 27.- REITE MARTÍN, RUDDY JOHN, NAGEL KIM, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO, 1ª ED., MANUAL MODERNO, MÉXICO, D.F., 2003.
- 28.-ALONSO VANEGAS MA, CASTILLO MONTOYA CR; ESTUDIO DEL SUEÑO SU HISTORIA; ARCH NEUROCIEN (MEX), VOL. 5, NO. 3: 149-159, MÉXICO, 2000.
- 29.- TRESPALACIOS GAVIRIA JAIME; ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ZOLPIDEM EN EL TRATAMIENTO TRANSITORIO Y DE CORTA DURACIÓN EN COLOMBIA; PSIQUIATRÍA; VOL. 5, NO. 1, ENERO-ABRIL 1999, pp: 2-7.
- 30.- MONTI M. JAIME; TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO PRIMARIO CRÓNICO: ANÁLISIS VISUAL Y ESPECTRAL DE LOS EFECTOS DEL ZOLPIDEM SOBRE EL ELECTROENCEFALOGRAMA DEL SUEÑO; REVISTA DE PSQUIATRÍA DE URUGUAY; VOL. 65; NO. 2; OCTUBRE 2001; pp:111-126.
- 31.- MONTI M. JAIME; ALTERACIONES DEL SUEÑO EN EL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA Y SU TRATAMIENTO; REVISTA DE PSQUIATRÍA DE URUGUAY; VOL. 64; NO. 2; AGOSTO 2000; pp: 286-296.
- 32.- JIMÉNEZ GENCHI ALEJANDRO, DÍAZ CEVALLOS MA. ANGELES; EL INSOMNIO EN LA PRÁCTICA MÉDICA; REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA UNAM; VOL. 43; NO.2; MARZO – ABRIL 2000; pp: 46-48.
- 33.-MORIN CM; NONPHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR INSOMNIA: A META-ANALYSIS OF TREATMENT EFFICACY; AM J PSICHIATRY 1994; VOL. 151, pp: 1172-80.
- 34.-NOWELL PD; BENZODIAZEPINES AND ZOLPIDEM FOR CHRONIC INSOMNIA; JAMA; 1997; VOL. 278; NO.24; pp: 2170-77.
- 35.- CALVO JM; LA NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO EN ANIMALES EXPERIMENTALES Y EN EL HOMBRE; SALUD MENTAL; VOL. 19, NO.3; 1996: pp: 58-65.



ACETILCOLINA: sustancia que desempeña un papel importante con el control de la alerta.

ACLARAMIENTO: tiempo en que es eliminado el fármaco del organismo.

ALTERACIÓN DEL SUEÑO: pérdida de la actividad del sueño que requiere ser compensada. Podemos necesitar dormir para poder tener sueños. Los individuos en los que se impide soñar presentan ansiedad e irritación.

AMNESIA ANTERÓGRADA: deterioro al intentar recordar los sucesos que ocurren después de que el paciente ha tomado una benzodiazepina.

ANSIEDAD DE REBOTE: ansiedad producida durante el tratamiento o con la retirada del mismo. Es un empeoramiento significativo de la ansiedad que adquiere niveles superiores a los existentes antes del tratamiento (o basales) durante el día siguiente a la administración nocturna de la dosis.

ANSIOLÍTICOS: fármacos que producen una disminución de la ansiedad.

APNEA DEL SUEÑO: trastorno que consiste en una interrupción de la respiración del paciente, despertándose éste para reanudarla.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO: patrón predecible de los estadios del sueño durante el transcurso de la noche.

AXÓN: parte de la neurona por donde ocurre la despolarización eléctrica o transmisión nerviosa.

BARBITÚRICOS: fármacos hipnóticos introducidos a principios de siglo y que pueden originar potencialmente adicción.

BASALES: niveles superiores a los existentes antes del tratamiento.

BROMURO: primera sustancia introducida como fármaco específico para el insomnio.

BENZODIAZEPINAS: son los fármacos hipnóticos, ansiolíticos y miorelajantes más ampliamente prescritos de la actualidad.

CEREBELO: parte del cerebro localizada detrás del tallo cerebral, que ayuda a coordinar el control automático de los movimientos y posiciones del organismo.

CORTEZA CEREBRAL: parte más superior y de mayor tamaño del cerebro. Zona anatómica formada por materia gris y que posee profundas hendiduras y circunvoluciones que pueden dividirse en tres áreas: áreas motrices, áreas sensoriales y áreas de asociación.

DENDRITA: prolongación de la neurona encargada de recibir los impulsos electrónicos producidos por otras células.

DESPERTARES: interrupciones del sueño durante la noche, que constituyen hasta un 5% del tiempo total de sueño, aunque generalmente no son advertidas por la persona.

DEUDA DE SUEÑO: cantidad de sueño perdido cada día; es un dato que el cerebro

conserva y requiere recuperar con descanso.

DOPAMINA: mensajero químico o neurotransmisor que interviene fundamentalmente en las fases del sueño.

EFFECTOS DURANTE EL DÍA SIGUIENTE: son efectos hipnóticos indeseables que se trasladan a la siguiente jornada. Se asocian de forma más estrecha con los hipnóticos de larga duración y pueden ocasionar accidentes domésticos y automovilísticos, especialmente en las personas ancianas.

ESTIMULACIÓN DE LA NEURONA: acción que permite el paso de sodio a través de la membrana celular de este tipo de célula, la cual admite iones de sodio cargados positivamente. Este hecho da lugar a que produzca una menor carga eléctrica negativa de la superficie interna de la membrana y que ésta comience a despolarizarse.

FENOBARBITAL: fármaco introducido en 1912 para el tratamiento del insomnio y que consiguió gran aceptación.

GABA: ácido gamma – aminobutírico. Neurotransmisor inhibitorio secretado por terminales nerviosas situadas en el cerebelo, ganglios basales y otras muchas áreas anatómicas de la corteza cerebral. Es el neurotransmisor más abundante del SNC. Al menos el 90% del suministro corporal GABA se produce en el cerebro, siendo el neurotransmisor inhibitorio más importante del presencéfalo y de la parte superior del tallo cerebral. Desempeña un papel fundamental en el sueño, ya que actúa sobre el receptor de GABA que está unido al receptor omega de benzodiazepina. La activación del receptor de GABA ocasiona la apertura de los canales del ion cloro cargados negativamente. Este hecho hiperpolariza la neurona y disminuye la descarga de excitación.

HENDIDURA SINÁPTICA: unión entre dos neuronas donde la terminal del axón participa con mediadores químicos en la transmisión nerviosa. La terminal del axón de una neurona se encuentra muy próximo al cuerpo celular o dendrita de otra neurona.

HIPNÓTICO: cualquier fármaco que induce sueño.

HIPOTÁLAMO: parte del cerebro que relaciona los sistemas nervioso y endocrino, envía impulsos a los músculos y glándulas de todo el organismo y ejerce control fundamental a prácticamente todos los órganos internos.

INSOMNIO: significa literalmente “ausencia de sueño” y se refiere a la dificultad para dormir o para mantenerse dormido. Otra terminología que también utiliza es la denominación de trastorno de inicio o de mantenimiento del sueño.

INSOMNIO AGUDO: se refiere a la existencia de dificultades del sueño cuya duración es inferior a tres semanas.

INSOMNIO CRÓNICO: se refiere a las dificultades para dormir que persisten durante

más de tres semanas. En general, se asocia con trastornos psiquiátricos como: ansiedad y depresión, patologías con dolor crónico y con abuso de sustancias (café, alcohol, nicotina, etc.). Puede también estar originado por causas ambientales o alteraciones persistentes del ritmo circadiano o cuando un paciente es incapaz de ajustar a las modificaciones continuas de su horario laboral.

INSOMNIO DE CORTA DURACIÓN: perdura de una a tres semanas y está relacionado generalmente con situaciones específicas y temporales. Puede relacionarse con ansiedad producida por estrés psicológico originado por problemas de salud, dificultades económicas o la pérdida de un ser querido.

INSOMNIO DE REBOTE: insomnio que ocurre al interrumpirse la administración del fármaco, con un empeoramiento significativo del insomnio existente antes del tratamiento, o en condiciones basales, cuando el paciente intenta dormir después de haber interrumpido la administración del fármaco.

INSOMNIO TRANSITORIO: dura sólo unos pocos días y es experimentado por personas que normalmente duermen bien. En general, se produce por la existencia de causas ambientales, como niveles elevados de ruido durante la noche o alteraciones del ritmo circadiano ocasionadas por la realización de un viaje largo en avión o cambios de hábitos laborales.

LOCUS CERULEUS: centro fundamental del sueño, situado en el tallo cerebral.

MIORRELAJANTES: sustancias cuyo efecto es la producción de relajación muscular.

NEURONA: la célula de comunicación básica en el cerebro. Célula altamente especializada que puede recibir y mandar mensajes a otras neuronas.

POLISOMNOGRÁFICOS: gráficos resultantes de los métodos de registro del sueño con los que se cuenta actualmente.

RECEPTOR GABA: después de que GABA es sintetizado y liberado de la sinapsis, este neurotransmisor interactúa con el receptor de GABA, originando la apertura del canal de cloro. En ese momento, los iones cloro entran en la región posináptica. Este hecho da lugar a una hiperpolarización de la célula posináptica, estado en el que es mucho menos probable que la célula descargue.

RITMO CIRCADIANO: patrón de sueño - estar despierto que se produce durante un ciclo completo de 24 horas.

SEDANTE: cualquier fármaco que calma y disminuye la excitación nerviosa.

SEROTONINA: neurotransmisor que forma parte del sistema de generación del sueño lento, tiene una acción inhibitoria contraria a la acción excitatoria de las catecolaminas.

SINAPSIS: unión entre dos células nerviosas a través de un impulso electro-químico.

SISTEMA LÍMBICO: parte del cerebro implicada con las emociones, la conducta sexual

y los ritmos biológicos.

SUEÑO: serie de fases que intervienen en la acción de dormir.

SUEÑO NO MOR (NREM): fase no MOR o sueño sin movimientos oculares rápidos de los ojos, que también se denomina sueño ortodoxo, tranquilo, lento o estado-s. Esta fase favorece la recuperación física.

SUEÑO MOR (REM): estadio del sueño objetivamente identificable que ocurre cuando existe actividad onírica en la persona. Se caracteriza por la existencia de ráfagas de movimientos oculares rápidos y la supresión del tono muscular.

SUEÑO LENTO (DELTA): etapa del sueño cuando es más profundo; se genera en los estadios 3 y 4 del sueño y se caracteriza porque se produce una disminución de la frecuencia cardíaca, presión arterial y respiración y los músculos se relajan.

SUSTANCIAS QUÍMICAS EXCITADORAS: sustancias producidas por el sistema de activación del cerebro, y que contribuyen al estado de vigilia.

SUSTANCIAS QUÍMICAS INHIBIDORAS: son mensajeros químicos generados por el cerebro actuando sobre las células nerviosas, disminuyendo su descarga y, de forma paralela, retrasando la velocidad y extensión de las ondas cerebrales, generándose una menor respuesta al ambiente exterior.

TÁLAMO: parte de cerebro que clasifica e interpreta parcialmente los impulsos de entrada antes de que éstos sean enviados a los centros encargados de recibirlos.

TOLERANCIA: en cuanto al insomnio, se utiliza como la necesidad de aumentar las dosis de un fármaco hipnótico para que el paciente pueda dormirse.

ZOLPIDEM: fármaco hipnótico no benzodiazepínico de la clase de las imidazopiridinas, que está disponible en comprimidos de 10mg para su administración vía oral.