1130-6343/2002/26/03/178
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2002 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARMACIA HOSP (Madrid)
Vol. 26. N.º 3, pp. 178-188, 2002
ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento del insomnio en pacientes hospitalizados

M. NIGORRA CARO, M. ADROVER RIGO, C. CODINA JANÉ, J. RIBAS SALA

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Barcelona

Resumen

El insomnio es un problema que afecta a muchos pacientes tanto dentro como fuera del hospital. Puede deberse a múltiples causas, desde estrés a enfermedades psiquiátricas o somáticas. Según su duración, se clasifica en insomnio transitorio, de corta duración o de larga duración. El mejor tratamiento es el etiológico, pero cuando éste no es posible o no es suficiente, están indicados los hipnóticos como tratamiento sintomático. La higiene del sueño es una medida siempre recomendable. En la actualidad los hipnóticos más utilizados son las benzodiazepinas, el zolpidem y la zopiclona. Algunos antihistamínicos, la trazodona y el clormetiazol también se utilizan en determinados casos. Se recomienda usar benzodiazepinas de semivida de eliminación corta o intermedia. La sedación excesiva, el insomnio de rebote, la tolerancia y la dependencia son sus principales efectos secundarios. Asimismo hay que tener en cuenta las interacciones con otros fármacos. La melatonina y el zaleplón son los hipnóticos de introducción más reciente.

Palabras clave: Insomnio. Hipnóticos. Benzodiazepinas. Zolpidem. Zopiclona. Higiene del sueño.

Summary

Insomnia is a problem affecting many outpatients and inpatients. It may result from various causes, from stress to either psychiatric or somatic conditions. According to duration, it may be subdivided into transient, short-term and long-term insomnia. Aetiological treatment is best, but hypnotics are indicated for symptom therapy when this is not feasible or adequate. Sleep hygiene is always to be recommended. Hypnotics currently in wider use are benzodiazepines, zolpidem, and zopiclone. Some anti-histaminic agents, trazodone, and chlormethiazole are also used for selected patients. The use of benzodiazepines with short to intermediate clearance half-life is recommended. Excessive sedation, rebound insomnia, tolerance and dependency are their main side effects. In addition, interactions with other drugs should be considered. Melatonin and zaleplon are the most recently introduced hypnotics.

Key words: Insomnia. Hypnotics. Benzodiazepines. Zolpidem. Zopiclone. Sleep hygiene.

INTRODUCCIÓN

Pasamos aproximadamente un tercio de nuestra vida durmiendo. El sueño es un componente del comportamiento humano y nos proporciona recuperación física y mental. Un 30-35% de la población tiene problemas relacionados con el sueño. El insomnio es uno de estos problemas. Si estos problemas no se tratan, pueden provocar accidentes, disminuir el rendimiento en el trabajo y aumentar la morbilidad y la mortalidad (1).

En el medio hospitalario el insomnio también resulta ser un problema para muchos pacientes ingresados. El tratamiento más habitual son las benzodiazepinas, pero debido al gran número de benzodiazepinas disponibles en el mercado, a que no todas ellas están incluidas en la guía farmacoterapéutica del hospital, a que puede haber interacciones con otros fármacos porque los pacientes suelen estar multimedicados y a que si el tratamiento se prolonga durante más tiempo del necesario hay un riesgo elevado de que se produzcan fenómenos de tolerancia y dependencia, el tratamiento del insomnio en el paciente hospitalizado puede presentar complicaciones. Y, debido a que su utilización en el medio hospitalario es considerable, tiene interés sanitario asegurar la calidad de la prescripción y el uso racional de estos fármacos y deben promoverse medidas que contribuyan a mejorar la utilización de hipnóticos en el ámbito hospi-

Recibido: 19-12-2001
Aceptado: 06-02-2002

Correspondencia: Margarita Nigorra Caro. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. e-mail: mnigorra@clinic.ub.es

talario. Si el paciente ya llevaba el tratamiento desde casa, su ingreso en el hospital es una oportunidad para revisarlo y, en caso de no ser el más adecuado a su situación clínica, corregirlo (1,2).

CICLO DEL SUEÑO

El sueño es el estado fisiológico que constituye el periodo de descanso del cuerpo y la mente. Durante el sueño, la conciencia y la voluntad se suspenden total o parcialmente y disminuyen las funciones orgánicas. Es un estado funcional recurrente y reversible que depende de una modificación de las relaciones de transacción entre la corteza cerebral y el sistema reticular (3).

Las horas de sueño necesarias varían según el individuo y, sobretodo, según la edad. En el recién nacido, el tiempo total de sueño está entre 14-16 horas diarias. Este tiempo va disminuyendo con el crecimiento y se mantiene entre 7-8 horas diarias hasta los 60-65 años. Después vuelve a disminuir, pudiendo llegar en ancianos a menos de 6 horas diarias (4,5).

Nuestro ritmo circadiano es el patrón que regula ciertos fenómenos fisiológicos (como la alimentación y el sueño) y dura 25 horas (6). Se sincroniza con las 24 horas del día mediante la luz, conductas como el horario del desayuno, o estímulos como el sonido del despertador. Está controlado por el núcleo supraquiasmático y mecanismos neurobiológicos como el péptido inductor del sueño δ y el factor S.

El sueño y el despertar no están controlados por un único centro, sino que en su regulación intervienen múltiples estructuras cerebrales.

El sistema de activación reticular del tronco encefálico, el mesencéfalo, el subtálamo, el tálamo y la parte basal del prosencéfalo, son los encargados de mantenernos despiertos. Intervienen neurotransmisores como la noradrenalina, la acetilcolina, la histamina o la sustancia P.

En el mantenimiento del sueño intervienen estructuras como la formación reticular bulbar, la zona basal del prosencéfalo, el núcleo de rafe, el tracto solitario, el tálamo ventricular y el hipotálamo anterior.

Durante el sueño, el cerebro está muy activo y da un patrón cíclico. Para distinguir la vigilia de los diferentes tipos de sueño se utiliza la polisomnografía (PSG). Consta de un electroencefalograma (EEG), un electrooculograma (EOG) y un electromiograma (EMG). Se distinguen dos tipos de vigilia: la activa (con los ojos abiertos) y la tranquila (con los ojos cerrados, iniciando ya el descanso). Durante la vigilia activa, en el EEG predomina el ritmo β, hay movimientos oculares rápidos y actividad muscular de gran amplitud. Durante la vigilia tranquila, las ondas del EEG siguen mayoritariamente un ritmo α, los movimientos oculares son lentos y esporádicos y el EMG presenta una actividad similar a la de la vigilia activa. En el sueño se presentan dos fases bien diferenciadas: la fase no-REM y la fase REM. Asimismo, la fase no-REM tiene cuatro etapas. En la etapa 1 se inicia el sueño y el individuo pierde la consciencia. El ritmo α del EEG es sustituido por un ritmo de menor frecuencia y el patrón del EOG es parecido al de la vigilia tranquila, es decir, con movimientos oculares lentos esporádicos. La amplitud registrada por el EMG varía entre intermedia y elevada. La etapa 2 se caracteriza por la aparición en el EEG de husos de sueño y de complejos K, con una actividad basal similar a la de la fase 1. Durante las etapas 2, 3 y 4, el EOG no registra movimientos oculares y la actividad que muestra el EMG está reducida. El EEG de las etapas 3 y 4 se caracteriza por la presencia de ondas δ, que son ondas lentas de baja frecuencia y gran amplitud. La etapa 3 presenta un 20-50% de ondas δ. En cambio, la etapa 4 presenta más del 50% de ondas δ. El sueño REM *(rapid eyes movements)* se caracteriza por la presencia de movimientos oculares rápidos, similares a los observados cuando el individuo permanece despierto y con los ojos abiertos. Las ondas registradas en el EEG son parecidas a las que se registran en la vigilia activa, es decir, con baja amplitud y alta frecuencia. También aparecen "ondas en diente de sierra". El EMG no registra tono muscular, pero periódicamente se producen contracciones de los músculos de la cara y de las extremidades. El despertar en el sueño REM se asocia con el recuerdo vívido de las imágenes de los sueños en más del 80% de los casos. Si el sueño se interrumpe durante el sueño no-REM también puede haber recuerdo de las imágenes de los sueños, pero estos recuerdos no son tan vívidos.

Tras su instauración, el sueño transcurre sucesivamente a través de las etapas 1, 2, 3 y 4 de la fase no-REM. Esta transición se realiza en unos 45 minutos. La etapa 4 se mantiene 30-50 minutos, volviendo luego a las etapas 3 y 2 hasta iniciar el primer sueño REM, unos 90 minutos después de iniciar el sueño. Esta primera fase REM dura 5-7 minutos. Estos ciclos se van repitiendo de 4 a 6 veces a lo largo de la noche, con una duración de 90-110 minutos cada uno. A lo largo de la noche, la duración de la fase REM en los ciclos de sueño va aumentando progresivamente, disminuyendo asimismo el porcentaje de sueño delta (etapas 3 y 4). La mayor parte del sueño delta (de ondas lentas) se produce en la primera mitad de la noche. En conjunto, el sueño REM comprende el 20-25% del tiempo total de sueño; un 15-25% corresponde a sueño delta (etapas 3 y 4); y el 50-60% restante corresponde a las etapas 1 y 2 de sueño no-REM.

El patrón de sueño cambia en función de la edad. En ancianos, disminuyen el sueño delta, el sueño REM y el tiempo total de sueño, aumentando las etapas 1 y 2 de sueño no-REM, el número de despertares nocturnos y el tiempo que el individuo permanece despierto por la noche. En lactantes, predominan el sueño REM y el sueño delta. Con el crecimiento, el porcentaje de sueño delta va disminuyendo progresivamente. El porcentaje de sueño REM también disminuye, pero se estabiliza en el primer año de vida, volviendo a disminuir en la tercera edad (4,5,7).

INSOMNIO

Se produce cuando se presentan dificultades para conseguir un sueño adecuado. Puede ser:

—Dificultad para conciliar el sueño (insomnio de conciliación).

—Disminución de la duración del sueño.

—Despertares frecuentes o prolongados (insomnio de mantenimiento).

—Somnolencia persistente a pesar de un sueño de duración adecuada (sueño no reparador).

El insomnio provoca que durante el día aparezca fatiga, disforia, ansiedad, falta de energía y disminución del nivel de alerta conductual. Esto último provoca somnolencia diurna, que puede causar accidentes tanto en el hogar como en el lugar de trabajo (5, 8-11).

El insomnio es un síntoma, más que una enfermedad (8,9). Puede estar causado por estrés, tensión, hospitalización, dolor, enfermedades psiquiátricas (como esquizofrenia o depresión) o enfermedades somáticas (artritis, diabetes, angina de pecho, enfermedad cardiaca congestiva, nocturia, parkinsonismo, trastornos degenerativos cerebrales, epilepsia o cefalea relacionadas con el sueño, enfermedad del sueño, isquemia cardiaca nocturna, reflujo gastroesofágico, enfermedad ulcerosa péptica, síndrome de fibrositis o insuficiencia respiratoria). Por ello es un problema muy frecuente en pacientes hospitalizados. Algunos fármacos y ciertas dietas también pueden ser causa de insomnio (Tabla I) (7,8,10, 12-15).

El insomnio puede clasificarse en función de diferentes parámetros.

La *American Sleep Disorders Association* realizó en 1990 una nueva clasificación internacional de los transtornos del sueño. Incluye:

—*Disomninas:* son anormalidades en cantidad, horario o calidad del sueño. Pueden ser trastornos intrínsecos, extrínsecos o del ritmo circadiano del sueño. Son trastornos intrínsecos los siguientes tipos de insomnio:

• *Insomnio psicofisiológico:* es un insomnio "aprendido". Una tensión emocional hace que el paciente piense que no puede dormir por la noche. Cuesta conciliar el sueño, hay despertares nocturnos y aumenta la duración de la fase 1. Suele ser un insomnio transitorio o de corta duración.

• *Insomnio idiopático:* de causa desconocida.

Los *trastornos extrínsecos* incluyen varios tipos de insomnio, como el debido a una higiene inadecuada del sueño, al abuso de alcohol, psicoestimulantes o alucinógenos, al cambio del ambiente en el que duerme el paciente (por ejemplo, al ser hospitalizado), a ansiedad o insomnio relacionado con la estancia a gran altitud.

El insomnio relacionado con *trastornos en el ritmo cir - cadiano* incluye:

• Jet lag *o síndrome del cambio rápido de zona horaria.*
• *Trastorno del sueño en el trabajador nocturno.*
• *Síndrome del retraso de la fase del sueño.*
• *Síndrome del adelanto de la fase del sueño.*
• *Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas.*

—*Parasomnias:* son comportamientos anormales asociados con el sueño. Pueden asociarse a insomnio. Incluye entre otros el sonambulismo, los terrores nocturnos, la somniloquia y las pesadillas.

Tabla I. Fármacos que con más frecuencia producen insomnio

Amantadina	Factor estimulante de	Mazindol
Anticonceptivos orales	macrófagos	Mefloquina
β-bloqueantes	Fenitoína	Metildopa
Atenolol	Goserelina	Metilfenidato
Propranolol	Griseofulvina	Moclobemida
Broncodilatadores	Hormonas tiroideas	Nicotina
Salmeterol	Ipratropio, bromuro	Progesterona
Terbutalina	Inhibidores de la	Quinidina
Buspirona	recaptación de serotonina	Reboxetina
Cafeína	Fluoxetina	Reserpina
Cinarizina	Fluvoxamina	Sales de oro
Clonidina	Nefazodona	Teofilina
Cortisona	Paroxetina	Terfenadina
Descongestionantes	Interferón α	Venlafaxina
Fenilpropanolamina	Interleucina II	
Pseudoefedrina	Leuprorelina	
Didanosina	Levamisol	
Efavirenz	Levodopa	

—*Trastornos del sueño asociados a enfermedades médicas o psquiátricas* (5).

Otra clasificación del insomnio es según la duración de los síntomas:

• *Insomnio transitorio:* suele durar 2 ó 3 días. Se relaciona con un agente que provoca estrés, como una hospitalización de pocos días, la proximidad de una intervención quirúrgica, hablar en público, dormir en un ambiente extraño, *jet lag,…*

• I*nsomnio de corta duración:* dura de unos días a 3 semanas. Se asocia a un estrés más prolongado, como una enfermedad, una hospitalización de más duración, la pérdida de trabajo, problemas económicos, el fallecimiento de un familiar o un cambio en el turno de trabajo.

• *Insomnio de larga duración:* dura meses o años. Es el reflejo de enfermedades somáticas o psiquiátricas crónicas, dependencia de psicofármacos o alcohol, o un trastorno primario del sueño. Puede presentarse como episodios recurrentes de insomnio, sin que varíe la causa (4,5,8,12).

TRATAMIENTO

Antes de hablar de las diferentes opciones en el tratamiento del insomnio, definiremos lo que son fármacos sedantes e hipnóticos y nombraremos las características de un hipnótico ideal.

Un fármaco sedante disminuye la actividad, modera la excitación y tranquiliza en general a la persona que lo recibe.

Un fármaco hipnótico produce somnolencia y facilita la iniciación y la conservación de un estado de sueño similar al sueño natural en sus características electroencefalográficas, y a partir del cual se puede despertar con facilidad al paciente. Este efecto se llama hipnosis. El sueño inducido por los fármacos hipnóticos es diferente del estado pasivo inducido de manera artificial por sugestionabilidad llamado también hipnosis. El hipnótico perfecto sería aquel que daría un sueño de estructura normal, no dejaría secuelas al día siguiente (como ansiedad de rebote o sedación sostenida), no interactuaría con otros fármacos y podría administrarse de manera crónica sin causar dependencia o insomnio de rebote al interrumpir su administración (16).

Pero el problema del insomnio no sólo se soluciona administrando fármacos hipnóticos. La higiene del sueño y el conocer y tratar la causa que lo produce, son medidas tan importantes como los hipnóticos en el tratamiento del insomnio.

Higiene del sueño

El tratamiento del insomnio siempre se acompañará de una buena higiene o educación del sueño. Estas recomendaciones son mucho más aplicables cuando el paciente ya ha sido dado de alta y ha vuelto a su ritmo de vida habitual, pero conviene empezar a aconsejar al paciente cuando aún está hospitalizado. Una buena higiene del sueño incluye:

—Dormir sólo el tiempo necesario.

—Evitar estar mucho tiempo despierto en la cama (leer o ver la televisión puede hacer que el sueño desaparezca).

—Intentar no forzar el sueño. Acostarse sólo cuando se tiene sueño. Si no se puede conciliar después 15-20 minutos, mejor levantarse, hacer otra actividad relajante en otra habitación (como leer o ver la televisión) y volver a intentar dormirse en cuanto le entre el sueño.

—Evitar siestas o acostarse con hambre o después de comidas copiosas.

—Horario regular para acostarse o despertarse. Levantarse siempre a la misma hora independientemente de la calidad del sueño de la noche precedente.

—Hacer ejercicio regularmente, pero evitarlo antes de acostarse.

—Ambiente confortable en la habitación, evitando ruidos, temperaturas extremas y luces.

—Reducir el consumo o evitar alcohol, cafeína y nicotina.

—Evitar beber mucho líquido antes de acostarse.

Algunas técnicas de relajación como la relajación muscular progresiva pueden ser de gran ayuda en el tratamiento no farmacológico del insomnio. También pueden ser útiles métodos de modificación de la conducta, como la restricción del sueño. Esta técnica consiste en que el paciente debe anotar el tiempo que dedica a dormir en la cama y al día siguiente dedica entre 30 y 60 minutos menos. Se induce un leve déficit de sueño que ayuda a la iniciación del mismo (7,8,12,16).

Tratamiento etiológico

La mejor forma de resolver el problema del insomnio de manera efectiva es tratando la causa que lo produce (12). Si es debido a alguna enfermedad psiquiátrica, ésta debe tratarse adecuadamente. Al tratar una esquizofrenia, un síndrome depresivo mayor o una ansiedad crónica generalizada con antipsicóticos, antidepresivos o ansiolíticos respectivamente, el insomnio mejora (17). Por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden causar insomnio como efecto adverso. Pero si se administran para tratar el síndrome depresivo mayor asociado a insomnio, mejoran la calidad del sueño del paciente al tratar la causa que produce el insomnio. Sin embargo, hay pacientes en los que la depresión mejora, pero no el insomnio. En este caso la trazodona puede añadirse al tratamiento (16). Tratar la enfermedad de base también puede ser la solución para el insomnio en pacientes que no pueden dormir a causa del dolor (causa muy frecuente en pacientes ingresados), o por los problemas respiratorios provocados por una insuficiencia cardiaca congestiva o una insuficiencia respiratoria, o debido a las molestias producidas por otra patología. Al tratar

la enfermedad de base, desaparecerá la causa del insomnio y el paciente podrá dormir mejor.

Barbitúricos

Los barbitúricos antes eran unos fármacos muy utilizados en el tratamiento del insomnio. Tanto su acción terapéutica como sus efectos adversos (somnolencia diurna y insomnio de rebote y pesadillas al abandonar el tratamiento), eran similares a las benzodiazepinas. Pero su uso para dicha indicación está prácticamente abandonado debido a su elevada toxicidad cuando hay sobredosis, a que desarrollan dependencia y tolerancia y a que interaccionan con múltiples sustancias, básicamente induciendo el metabolismo de otros fármacos. En la actualidad, sólo se utilizan en insomnio que no responda a otros tratamientos, si el paciente ya había utilizado barbitúricos anteriormente y el tratamiento había resultado efectivo (7,18).

Antihistamínicos

Los antihistamínicos anti-H_1 que atraviesan la barrera hematoencefálica también se utilizan en el tratamiento del insomnio, aunque son menos efectivos que las benzodiazepinas. Estos fármacos suprimen la fase REM e incrementan la fase de ondas lentas. Debido a la supresión de la fase REM, al abandonar el tratamiento puede producirse un aumento de la fase REM como efecto de rebote (19). Se utilizan sobre todo como medicamentos OTC recomendados en la oficina de Farmacia. Los más utilizados son difenhidramina y doxilamina. Pueden provocar la aparición de efectos antimuscarínicos (sequedad de boca, retención urinaria y precipitación de glaucoma), excitación del sistema nervioso central a dosis altas, convulsiones (sobretodo en Pediatría) y somnolencia diurna. Se recomiendan en pacientes pediátricos y adultos que padecen insomnio debido a eczemas que cursan con prurito. Este grupo de fármacos, además de provocar sedación, alivian el prurito y los pacientes consiguen dormir mejor (18). Las dosis recomendadas son:

—Difenhidramina: 25-50 mg en adultos y 5 mg/kg en niños mayores de 1 año antes de acostarse.

—Doxilamina: 25 mg antes de acostarse. No se aconseja en población pediátrica ni geriátricas debido a que los menores de 18 años pueden desarrollar una reacción paradójica de hiperexcitabilidad y los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios (12,20).

Trazodona

La trazodona es un fármaco antidepresivo que actúa bloqueando la recaptación de serotonina. Es efectiva como hipnótico en pacientes depresivos en los que el tratamiento antidepresivo con fluoxetina, bupropión o IMAOs (tranilcipromina o fenelzina) funciona, pero les provoca insomnio. La administración de 50 mg de trazodona antes de acostarse mejora el sueño y puede aumentar el efecto antidepresivo. Debe vigilarse al paciente por si aparecieran priapismo, hipotensión ortostática o arritmias (8,16,21).

L-triptófano

El L-triptófano se había utilizado anteriormente como suplemento alimentario que mejoraba la calidad del sueño, pero debido a que su eficacia no está suficientemente demostrada y a que puede provocar el síndrome de mialgia eosinofílica, dejó de estar recomendado (18).

Clormetiazol

El clormetiazol es un derivado tiazólico con actividad hipnótica, ansiolítica y sedante. Se utiliza en el tratamiento del síndrome de abstinencia en alcohólicos y es una alternativa a las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio en ancianos. La dosis recomendada son 384 mg (2 cápsulas) antes de acostarse. Como efectos secundarios puede provocar irritación nasal y conjuntival, sedación excesiva, tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia tras la retirada. Debido a que su eliminación es muy rápida (semivida de 1-4 horas), no suele provocar sedación diurna. En caso de sobredosis, puede ser peligroso. Al metabolizarse en el hígado, en caso de insuficiencia hepática se acumula. Hay que tener especial precaución en caso de insuficiencia renal, hepática, respiratoria o cardiaca congestiva. En estas situaciones está indicada una reducción de la dosis (1 cápsula antes de acostarse). La administración conjunta de alcohol y clormetiazol puede desencadenar depresión respiratoria y coma. Es debido a que el alcohol produce depresión del sistema nervioso central y aumenta la biodisponibilidad del clormetiazol al disminuir su metabolismo, particularmente en pacientes alcohólicos crónicos (16,18,20).

Benzodiazepinas, zopiclona y zolpidem

En la actualidad, los hipnóticos más utilizados en el tratamiento del insomnio tanto dentro como fuera del hospital son las benzodiazepinas, la zopiclona (que pertenece a la familia de las ciclopirrolonas) y el zolpidem (perteneciente a las imidazopiridinas) (4,7,8,12,22). Esto es debido a que son relativamente seguras en caso de sobredosis, tienen pocas interacciones con otros fármacos y los pacientes suelen quedar satisfechos. Estos tres grupos de fármacos ejercen su acción uniéndose al receptor de benzodiazepinas. Las benzodiazepinas y la zopiclona se unen tanto a los receptores tipo I como a los

tipo II. En cambio, el zolpidem tiene más selectividad por el receptor tipo I. Estos tres grupos de fármacos se metabolizan básicamente en el hígado. Las dos principales vías son la oxidación por P_{450}-CYP3A y la glucuronidación. Algunas benzodiazepinas tienen metabolitos activos. Según su semivida de eliminación (8), los hipnóticos se clasifican en:

—*Semivida de eliminación corta:* brotizolam, midazolam, triazolam, zolpidem y zopiclona. Son útiles porque disminuyen la latencia del sueño y los despertares nocturnos.

—*Semivida de eliminación intermedia:* estazolam, flunitrazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam y temazepam. Se pueden acumular y dar somnolencia diurna. Son útiles porque disminuyen la latencia del sueño y los despertares nocturnos y aumentan el tiempo total de sueño.

—*Semivida de eliminación prolongada:* flurazepam, nitrazepam y quazepam. Se debe a sus metabolitos. Se acumulan y dan somnolencia diurna. Son útiles porque disminuyen los despertares nocturnos, aumentan el tiempo total de sueño y tratan la ansiedad diurna.

Temazepam y zolpidem son los que más disminuyen la latencia del sueño y flurazepam y estazolam los que menos.

Flurazepam, temazepam y estazolam son los que incrementan más el tiempo total de sueño y zolpidem el que menos.

Farmacocinética

El efecto de los hipnóticos depende de la velocidad de absorción, la liposolubilidad del fármaco y de su grado de unión a las proteínas plasmáticas. Cuanto más rápidamente se absorba el fármaco, más elevado será el pico plasmático alcanzado y más rápido será el efecto. Para unirse al receptor, deben atravesar la barrera lipídica que separa la circulación sistémica del tejido cerebral. Los fármacos lipofílicos la atraviesan antes que los lipofóbicos y, por tanto, tienen mayor rapidez de acción y mayor volumen de distribución. Cuando los fármacos circulan por la sangre, una fracción de ellos está unida a proteínas. Sólo la fracción no unida a proteínas podrá atravesar la barrera lipídica y llegar al lugar de acción. Tras llegar al equilibrio de distribución, la concentración de hipnótico en el cerebro es proporcional a la fracción libre.

Tras una dosis única, la duración de acción depende de la semivida de eliminación, los metabolitos activos y la distribución del fármaco. Si el fármaco se absorbe rápidamente, la duración del efecto depende más de la distribución a tejidos periféricos que del aclaramiento metabólico.

Que la semivida sea larga no implica que el comienzo de acción sea lento. Por ejemplo, el flurazepam tiene una semivida de eliminación larga, pero al ser liposoluble, se absorbe y llega al lugar de acción rápidamente. Además, su efecto es breve, ya que rápidamente se distribuye fuera del sistema nervioso central.

Con dosis múltiples, la distribución influye menos en la duración de acción. La acumulación y la eliminación dependen de la semivida. Si la semivida es corta, se llega al estado estacionario en un día. Cuando cesa la administración, la acción se mantiene poco tiempo. Si la semivida es larga, se tarda más tiempo en llegar al estado estacionario y, tras cesar la administración, la acción se perpetúa más tiempo. Se llega a niveles plasmáticos elevados y aparecen con más frecuencia efectos secundarios como somnolencia diurna. Se desarrolla cierta tolerancia para la somnolencia diurna que contrarresta un poco este efecto. Los pacientes con ansiedad se pueden beneficiar de la somnolencia diurna (Tabla II) (8,14,23-25).

Acción

Estos tres grupos de hipnóticos provocan una disminución de la latencia del sueño no-REM y del número de despertares nocturnos; y causan un aumento del tiempo total de sueño y de la eficiencia del sueño. Su actividad ansiolítica y relajante muscular ayudan a su acción. Las benzodiazepinas disminuyen la duración de la etapa 1 del sueño no-REM y hacen que desaparezcan las etapas 3 y 4 (con ondas lentas). También aumentan la duración de la etapa 2 y la latencia para la aparición del primer periodo REM. La zopiclona y el zolpidem también aumentan la duración de la etapa 2, pero no disminuyen tanto la actividad de las ondas lentas. Así, conservan más la arquitectura normal del sueño que los derivados de las benzodiazepinas.

Las recomendaciones para el tratamiento del insomnio son:

—*Insomnio transitorio:* hipnótico de semivida de eliminación corta o intermedia, como máximo durante una semana. Se recomienda una pauta intermitente y descendiente: las primeras 2-3 noches se administra el hipnótico cada noche; después de una o dos noches de buen sueño, el paciente debe saltarse una dosis; y así se van eliminando dosis poco a poco. La administración de hipnóticos de manera aguda antes de sucesos que causan ansiedad y pueden desencadenar insomnio (como exámenes), puede provocar una mala utilización crónica de estos fármacos. El paciente puede acostumbrarse a usarlos siempre antes de acontecimientos que puedan causarle ansiedad, aunque pueda no necesitarlos. En el caso del insomnio provocado por hospitalizaciones de corta duración, al darse de alta el paciente y volver a su ambiente habitual, desaparecen la causa de estrés y el insomnio y los hipnóticos dejan de ser necesarios. La pauta hipnótica utilizada en los preoperatorios es una excepción del tratamiento del insomnio transitorio. Suele utilizarse diazepam (que tiene una semivida de eliminación larga) la noche antes y una hora antes de la intervención quirúrgica. En este caso, se tratan al mismo tiempo el insomnio y la ansiedad del

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos de las principales benzodiazepinas, zolpidem y zopiclona

Fármaco	*Tmax oral (h)*	*% Unión a proteínas*	*Volumen distribución*	*Metabolitos activos*	*Semivida (h)*	*Dosis en adultos*	*Dosis en Geriatría*
Alprazolam	1-2	80	1,1	No	12-15	0,75-4 mg/día	0,25-0,75 mg/día
Clorazepato	1-2	80-95	0,9-1,3	Sí	50-100 (met)	15-60 mg/día	7,5-15 mg/día
Diazepam	0,5-2	98	0,95-1,5	Sí	20-80	4-40 mg/día	1-5 mg/día
Flunitrazepam	1-2	80	0,6-3,6	Sí	20-30	0,5-1 mg/día	0,25-0,5 mg/día
Flurazepam	0,5-2	97	15-29	Sí	40-120	15-30 mg/día	15 mg/día
Lorazepam	0,5-3	85	1,1-1,5	No	10-20	2-4 mg/día	0,5-2 mg/día
Lormetazepam	1	85	–	No	7,9-11,4	1-2 mg/día	1 mg/día
Triazolam	0,5-2	89-94	0,8-1,3	No	1,7-5,5	0,125-0,25 mg/día	0,0625-0,125 mg/día
Zolpidem	1,5	92	0,54	No	2-5	10 mg/día	5 mg/día
Zopiclona	1,5	45	100	Sí	5-8	7,5 mg/día	3,75 mg/día

met= semivida del metabolito activo.

paciente y se necesita un fármaco de acción más prolongada.

—*Insomnio de corta duración:* buena higiene del sueño y tratamiento farmacológico con un hipnótico de semivida corta, como máximo durante 3 semanas. También debe utilizarse una pauta intermitente y descendiente.

—*Insomnio de larga duración:* evaluación médico-psiquiátrica. Se puede añadir al tratamiento de la patología de base un hipnótico de semivida corta o intermedia, como máximo durante 4 meses. También forman parte del tratamiento una buena higiene del sueño y terapias psicológico-conductuales (relajación muscular progresiva, biorretroalimentación y electrosueños) (4,7,8,16).

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas de estos grupos de hipnóticos son somnolencia diurna, sedación, ataxia, disartria, diplopia, vértigo, mareo, pérdida de memoria reciente, reacciones de hostilidad y depresión. Las benzodiazepinas de semivida de eliminación prolongada dan más reacciones adversas de carácter depresor que las de semivida menor. Las benzodiazepinas de acción corta pueden dar reacciones paradójicas como hiperexcitabilidad, ansiedad, agitación, confusión, amnesia anterógrada, pánico, depresión, problemas de conducta y sonambulismo.

El insomnio de rebote es un deterioro en la calidad del sueño y en el bienestar diurno que se produce cuando se dejan de administrar los hipnóticos. Aparece con más frecuencia con benzodiazepinas de semivida corta. Para minimizarlo se aconseja usar la menor dosis eficaz e ir disminuyendo la dosis gradualmente hasta suspender el tratamiento. Con benzodiazepinas de semivida de eliminación larga, esta reacción adversa aparece con menor frecuencia porque la disminución gradual de niveles plasmáticos ya se produce por la propia farmacocinética del fármaco. La retirada brusca de zolpidem no provoca insomnio de rebote, sino reaparición gradual del insomnio.

Se desarrolla tolerancia al efecto de las benzodiazepinas tras 1-2 meses de iniciado el tratamiento. Con el zolpidem no se desarrolla.

El síndrome de abstinencia aparece tras la retirada de un hipnótico que se ha utilizado diariamente durante un tiempo mínimo de 6 semanas a 6 meses. También aparece tras sustituir un hipnótico de semivida de eliminación prolongada por otro de semivida corta o por la administración de flumazenilo (antagonista de benzodiazepinas). Si el hipnótico es de semivida corta, el cuadro aparece al día siguiente de la supresión y dura 2-3 días. Si la semivida es larga, aparece a los 3-8 días de cesar la administración del fármaco y puede llegar a durar 10 días. Aparecen trastornos del sueño, ansiedad, disforia, irritabilidad, dolor muscular, temblores, cefalea, náuseas, pérdida del apetito, adelgazamiento, sudoración, visión borrosa, hipersensibilidad a los ruidos, la luz, los olores y los estímulos táctiles, psicosis y convulsiones. La aparición de convulsiones aumenta si simultánea-

mente se consume alcohol o barbitúricos. Para disminuir la intensidad del síndrome de abstinencia se debe reducir progresivamente la dosis del fármaco o usar durante la retirada imipramina o carbamazepina (4,7,8).

Contraindicaciones

Estos grupos de fármacos están contraindicados en:

—Pacientes con apnea del sueño de tipo central, obstructiva o mixta: las benzodiazepinas de semivida de eliminación intermedia o lenta, aumentan la frecuencia de aparición de los episodios de apnea. Las de semivida de eliminación corta son más seguras, si la apnea del paciente no es grave (26).

—Alcohólicos crónicos: el alcohol potencia el efecto de las benzodiazepinas.

—Primer trimestre del embarazo (12).

Precauciones

Se usarán con precaución en:

—Ancianos: tienen una mayor respuesta a benzodiazepinas debido a que el metabolismo y la excreción están enlentecidos y hay alteraciones en la unión a proteínas plasmáticas. La pluripatología, multimedicación y cambios en la dieta y en la actividad de este grupo de pacientes también intervienen en un aumento de respuesta al fármaco. Aumenta la incidencia de efectos secundarios, sobretodo en pacientes con demencia, hipoalbuminemia y fallo hepático o renal crónico. Hacen que disminuya la función cognitiva y que aumente la incidencia de caídas y fracturas. En caso de necesitarse, se utilizará la menor dosis eficaz, que puede llegar a ser la mitad o incluso la tercera parte de la que se usa en adultos jóvenes (8,11).

—Insuficiencia hepática: estos fármacos se metabolizan principalmente en el hígado. Como norma general, se recomienda reducir la dosis a la mitad.

—Antecedentes de depresión o autoadministración de psicofármacos: estos pacientes tienen mayor riesgo de intento de suicidio.

—Conductores, pilotos, controladores aéreos o de ferrocarriles y operadores de máquinas potencialmente peligrosas.

—Pacientes que roncan o tienen problemas respiratorios: en este tipo de pacientes es más frecuente la apnea del sueño. Más del 50% de los pacientes con bronquitis o enfisema crónicos se quejan de dificultades para iniciar o mantener el sueño; y un 25% se quejan de excesiva somnolencia diurna. La instauración del sueño puede retrasarse por la tos o excesiva mucosidad que presentan estos pacientes. Además, estos síntomas se exacerban en posición supina. Una vez dormidos, estos pacientes están en riesgo de desaturación de oxígeno a causa de la hipoventilación asociada al sueño, a la reducción de la capacidad funcional residual y al aumento del desajuste ventilación-perfusión. Estos cambios son más pronunciados durante el periodo REM. En respuesta a la hipoxemia y/o hipercapnia, la ventilación y el esfuerzo respiratorio aumentan, lo que lleva al despertar del paciente.

La oxigenoterapia durante el sueño puede solucionar la hipoxemia, pero la calidad del sueño no mejora. Por lo tanto, otros factores tienen que estar involucrados. Pero la reducción de la obstrucción de las vías respiratorias mejora la calidad y la duración del sueño. Fármacos utilizados en el tratamiento de la EPOC (como esteroides, β-agonistas o teofilina) pueden también contribuir al insomnio.

Las benzodiazepinas de acción larga o intermedia se utilizarán con precaución en pacientes con EPOC debido a que pueden deprimir el centro respiratorio de estos pacientes. Los hipnóticos de acción corta, como triazolam, zolpidem o zaleplón, no muestran efectos significativos en la respiración de pacientes con EPOC severa o moderada. La administración repetida de zolpidem no afecta a la oxigenación durante el sueño en pacientes hipercápnicos con EPOC. En cambio, la administración de flunitrazepam (de semivida intermedia) provoca una disminución significativa de la PaO_2 y un aumento de la $PaCO_2$. Las benzodiazepinas de acción corta deben usarse con precaución si hay hipercapnia mientras el paciente está despierto.

El tratamiento del insomnio en pacientes con EPOC debe empezar estabilizando la enfermedad de base, aunque aún así puede seguir habiendo problemas de sueño. En tal caso, pueden administrarse dosis bajas de benzodiazepinas de acción corta, siempre que el paciente sea normocápnico (26).

Interacciones

Normalmente el insomnio coexiste con otras patologías y puede haber interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los diferentes medicamentos que toma el paciente. Las benzodiazepinas, el zolpidem y la zopiclona se metabolizan mayoritariamente por dos tipos de vías:

—*Glucuronidación:* es la vía que siguen el lorazepam, el oxazepam y el temazepam.

—*Oxidación vía P_{450}-CYP3A:* que es la vía seguida por alprazolam, bromazepam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, loprazolam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, quazepam, triazolam, zolpidem y zopiclona (14).

Los fármacos que inducen o inhiben estas rutas metabólicas harán que se modifique el aclaramiento y, por tanto, la eliminación de los hipnóticos que se administren concomitantemente, y su efecto terapéutico puede verse alterado. Según la potencia del inductor o del inhibidor del metabolismo, la alteración del efecto terapéutico tendrá o no relevancia clínica.

Las interacciones más frecuentes son las que afectan a la oxidación por P_{450}-CYP3A. Los principales inhibidores de esta vía metabólica son:

—*Macrólidos:* claritromicina y eritromicina principalmente. La azitromicina es un inhibidor muy débil y su efecto no tiene relevancia clínica.

—*Antifúngicos azólicos:* la potencia inhibitoria corresponde de mayor a menor a ketoconazol> itraconazol> fluconazol. Se inhibe tanto el isoenzima hepático como el gastrointestinal. Como el zolpidem es sólo metabolizado parcialmente por P_{450}-CYP3A, su aclaramiento disminuye poco si se administra conjuntamente con antifúngicos azólicos.

—*Antidepresivos:* nefazodona es un inhibidor potente del enzima P_{450}-CYP3A. Trazodona, en cambio, no lo inhibe. Fluvoxamina es un inhibidor menos potente que nefazodona, pero también disminuye la eliminación de los hipnóticos metabolizados por oxidación. El efecto inhibidor de los otros antidepresivos no tiene relevancia clínica.

—*Antirretrovirales:* los inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz y nevirapina) son inhibidores de P_{450}-CYP3A. Los más potentes son indinavir y ritonavir. Ritonavir en exposición crónica pasa a ser inductor del metabolismo y su efecto global en el aclaramiento de los hipnóticos y de otros fármacos metabolizados por la misma vía es difícil de predecir.

—*Etanol:* su ingesta aguda inhibe la actividad enzimática, mientras que la ingesta crónica la induce.

—*Cimetidina:* hace que aumenten los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación y, por tanto, aumentan su efecto sedante.

—*Omeprazol:* produce el mismo efecto que la cimetidina.

—*Anticonceptivos orales:* inhiben la metabolización por oxidación, pero estimulan la glucuronidación. Así, aumentan el efecto de las benzodiazepinas metabolizadas por P_{450}-CYP3A y disminuyen el de las metabolizadas por glucuronidación.

—*Disulfiram:* produce el mismo efecto que la cimetidina.

—*Diltiazem:* sólo inhibe el metabolismo de triazolam.

Estos fármacos, al inhibir el metabolismo de las benzodiazepinas, hacen que aumenten sus niveles plasmáticos y su efecto sedante. En caso de que el paciente esté siendo tratado con uno de estos fármacos y precise un hipnótico, es mejor utilizar uno de los que no sea metabolizado por P_{450}-CYP3A. Si no hay otra opción que utilizar un hipnótico metabolizado por oxidación, se debe vigilar de cerca al paciente por el riesgo de depresión del SNC y es aconsejable disminuir la dosis del hipnótico.

La rifampicina es un inductor del P_{450}-CYP3A. Acelera el aclaramiento de los hipnóticos metabolizados por dicho enzima y puede disminuir su eficacia. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el hipnótico (mejor utilizar en este caso los metabolizados por glucuronidación) y de valorar la eficacia del tratamiento (8,27,28).

Cuando se administran concomitantemente lorazepam y pirimetamina se puede desencadenar hepatotoxicidad, por lo que no es aconsejable utilizar los dos fármacos a la vez (8).

NUEVOS FÁRMACOS

La melatonina y el zaleplón son dos nuevos fármacos útiles en el tratamiento del insomnio. La melatonina aún no está comercializada en España y el zaleplón se ha comercializado recientemente.

La melatonina es una hormona sintetizada y liberada por la glándula pineal. Se sintetiza a partir del triptófano y la serotonina. Su liberación sigue un ritmo circadiano: aumenta con la oscuridad y disminuye en presencia de luz. La administración de 2-3 mg de melatonina una hora antes de acostarse acelera la inducción del sueño, aumenta la duración de la fase REM y mejora la calidad del sueño. Es eficaz en los transtornos del sueño en los que hay una alteración del ritmo circadiano, tales como cambios en el turno del trabajo y trastornos del retraso de fase, y en personas ciegas. Puede producir hipotermia, disminuir la liberación de LH y aumentar la de prolactina. Bloquean su liberación los β-bloqueantes, AINEs y benzodiazepinas (4,29).

El zaleplón es un hipnótico del grupo de las pirazolopirimidinas que está indicado en el tratamiento del insomnio en pacientes con dificultades a la hora de conciliar el sueño. Este nuevo fármaco es un agonista selectivo del receptor de benzodiazepinas tipo I subtipo omega-1. Se absorbe rápidamente vía oral (Cmáx=1-1,5 h). Tiene un elevado efecto de primer paso (biodisponibilidad oral=30%) y su porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es del 60%. Se metaboliza en el hígado por la aldehido-reductasa y el citocromo P_{450}-CYP3A4, originándose metabolitos inactivos que se excretan por orina. La semivida de eliminación es de 1 hora. La dosis recomendada en adultos es de 10 mg antes de acostarse. En ancianos, pacientes con bajo peso o insuficiencia hepática o si se administra concomitantemente cimetidina, la dosis se reducirá a 5 mg antes de acostarse. Disminuye la latencia del sueño más que placebo y que otros hipnóticos de semivida corta como el zolpidem; pero no mejora ni el mantenimiento (duración del sueño y número de despertares) ni la calidad del sueño. Una de sus ventajas respecto a otros fármacos es la baja incidencia de efectos secundarios, pues no se desarrolla tolerancia a su efecto hipnótico, ni se presenta insomnio de rebote al cesar su administración, ni somnolencia diurna, ni afecta a la función psicomotriz ni a la memoria. Está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o respiratoria grave, apnea, miastenia gravis, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Se utilizará con precaución en caso de insuficiencia renal o respiratoria crónica, antecedentes de abuso de alcohol o drogas y si se administra concomitantemente a otros fármacos que actú-

en sobre el SNC o que inhiban o aumenten la actividad del citocromo P_{450}-CYP3A4. Es una alternativa al zolpidem, a la zopiclona y al triazolam en el tratamiento del insomnio de conciliación (11,30,31).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Cuando un paciente hospitalizado presenta problemas de insomnio, lo primero que debe hacerse es averiguar si el insomnio es debido a alguna enfermedad de base que tenga el paciente o a algún trastorno psiquiátrico.(32) Si así es, tratando el problema de base el insomnio mejorará. Por ejemplo, si los analgésicos que recibe el paciente no son suficientes, no podrá dormir bien y dando una pauta analgésica adecuada disminuirán tanto el dolor como el insomnio. Si no se encuentra ninguna patología de base que pueda explicar el insomnio, lo siguiente que debemos preguntarnos es si el insomnio causa un trastorno importante en el paciente. Si con una buena higiene del sueño es suficiente, no es necesario empezar un tratamiento farmacológico. En cambio, si resulta un problema importante para el paciente conviene utilizar fármacos hipnóticos. Tras esto, se debe clasificar el tipo de insomnio que presenta el paciente. Si sólo tiene dificultades para iniciar el sueño, se le administrará un hipnótico de semivida de eliminación breve (triazolam, zolpidem o zopiclona). Al tener un efecto de corta duración, los efectos residuales a la mañana siguiente son mínimos. Si el paciente presenta despertares nocturnos, es mejor que se le administre un hipnótico de semivida intermedia, como flunitrazepam, lorazepam o lormetazepam. Al tener todos los hipnóticos una tmax pequeña, su acción se inicia rápidamente. Por tanto, todos alivian el insomnio de conciliación. Pero cuanto más elevada sea la semivida, más tiempo durará el efecto. El efecto de los hipnóticos de semivida intermedia dura toda la noche y hace que disminuyan los episodios de despertares nocturnos. Si además del insomnio el paciente presenta ansiedad diurna, es conveniente administrarle un hipnótico que tenga una duración de acción más prolongada. En este caso, la somnolencia diurna resulta beneficiosa. Se pueden utilizar hipnóticos de semivida larga como el clorazepato o el flurazepam. También es conveniente realizar una interconsulta con el Servicio de Psiquiatría para poder averiguar la causa de la ansiedad y del insomnio e instaurar el mejor tratamiento.

La dosis de hipnótico se administrará antes de que el paciente se acueste, ya que el inicio de acción es rápido. En pacientes geriátricos (a partir de 70 años) y en presencia de insuficiencia hepática o renal se utilizará la mitad de la dosis utilizada en adultos (indicada en el organigrama). Una alternativa en ancianos es 384 mg (2 cápsulas) de clormetiazol, pero en caso de insuficiencia renal, hepática, respiratoria o cardiaca congestiva, hay que actuar con precaución y también es conveniente reducir la dosis a la mitad.

No se recomienda utilizar a la vez diferentes benzodiazepinas para tratar la ansiedad y el insomnio. Al tratar la ansiedad con una benzodiazepina de semivida larga, la dosis de la noche ya cubre las horas de sueño, haciendo innecesario el uso de otra benzodiazepina para tratar el insomnio.

Para evitar la tolerancia y la dependencia, se debe usar la mínima dosis posible, intermitentemente y durante el menor tiempo posible.

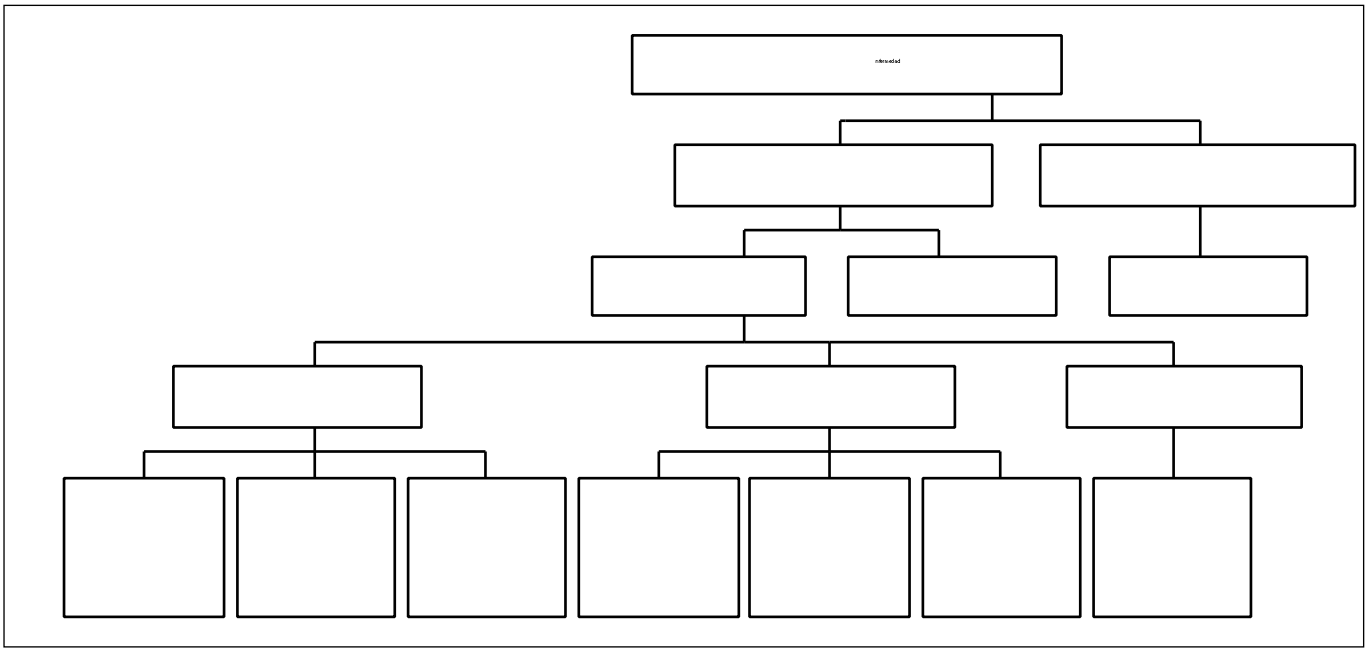

Fig. 1.- *Árbol de decisión en el tratamiento del insomnio en pacientes hospitalizados. IC= interconsulta.*

Para evitar el insomnio de rebote al interrumpir la administración del hipnótico, la dosis debe reducirse de manera gradual.

Si el paciente no responde, se puede aumentar la dosis del hipnótico o cambiar de fármaco.

La duración recomendada del tratamiento es de menos de una semana para el insomnio transitorio, de menos de 3 semanas para el insomnio de corta duración y de menos de 4 meses para el insomnio de larga duración.

Independientemente de cual sea el tipo de insomio y su causa, hay que aconsejar al paciente una buena higiene del sueño, para que una vez solucionado el episodio de insomnio se eviten nuevas recaídas y para que el uso de fármacos hipnóticos sea el mínimo (Fig. 1).

Bibliografía

1. Gaínza MC, Velasco JJ, Gemua E, Aguirre I, Busquets J. Utilización de benzodiazepinas en pacientes hospitalizados. Farm Hosp 1994; 18; 151-8.
2. Gámez M, Irala C. Selección de benzodiazepinas. Bases para su utilización en el hospital. Farm Hosp 1996; 21 (2): 117-22.
3. Casassas O. Diccionari enciclopèdic de Medicina. 2ª Ed. Barcelona: Fundació Casassas Enciclopèdia Catalana; 2000: p. 1721.
4. Martí J. Fármacos hipnóticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla (eds.). Farmacología humana 3ª ed Barcelona: Masson; 1997: p. 469-76.
5. Czeisler CA, Richardson GS, Martín JB. Trastornos del sueño y de los ritmos circadianos. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martín JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1994: p. 193-203.
6. Terán E. Diccionario Mosby de medicina y ciencias de la salud. Madrid: Mosby-Doyma libros, 1995.
7. Kirkwood CK, Sood RK. Sleep Disorders. En: Dipiro J, Talbert R, Yee G, Gary M, Wells B, Posey M. Pharmacotherapy: a patophysiologic approach. 3ª ed. Stanford: Appleton and Lange; 1997: p. 1477-83.
8. Gelman CR, Moore MB, Hutchison T, Shahan DR. Greenwood Village, Colorado: Drugdex, Systems. Micromedex, Inc. 2001. Vol 110.
9. Roth T. Diagnosis and management of insomnia. Clin Cornerstone 2000; 2 (5): 28-8.
10. Romero O. Insomnio en ancianos: afectación cognitiva y actitudes terapéuticas. Rev Neurol 2000; 30 (6): 591-3.
11. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. Sleep 2000; 23 Supl. 1: S23-30.
12. Kupfer DJ, Reynolds CF. Management of Insomnia. N Engl J Med 1997; 336 (5): 341-6.
13. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest RG. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. J Am Geriatr Soc, 2001; 49 (4): 360-6.
14. Index of side effects. En: Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs. 14 ed. Amsterdam: Elsevies; 2000: p. 1831.
15. Leder D. Public health and insomnia: economic impact. Sleep 2000; 23 Supl. 3: S69-76.
16. Hobbs WR, Rall TW, Verdorn TA. Hipnóticos y sedantes; etanol. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman & Gilman. 9ª ed México: McGraw Hill Interamericana; 1996: p. 385-411.
17. Thase ME. Treatment issues related to sleep and depression. J Clin Psychiatry 2000; 61 Supl. 11: 46-50.
18. Anxiolytic Sedatives Hypnotics and Antipsychotics. En: Parfitt K, Sweetman SC, Blake PS, Parsons AV (eds.): Martindale. The complete drug reference. 32 ed. London: Pharmaceutical Press; 1999: p. 638-9.
19. Ashton CH, Young AH. Drug-induced psychiatric disorders. En: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H. Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. 5 ed. Philadelphia: Chapman and Hall Medical; 1998: p. 697-705.
20. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 01. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
21. Nierenberg AA, Keck PE. Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. J Clin Psychopharmacol 1989; 9 (1): 42-5.
22. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF, Kupfer DJ. Benzodiazepines and Zolpidem for Chronic Insomnia: A Meta-analysis of Treatment Efficacy. JAMA 1997; 278 (24): 2170-7.
23. Semla TP, Beizer JL, Higbee MD. Geriatric Dosage Handbook. 3rd ed Hudson: American Pharmaceutical Association. 1997-98; p. 890-1, 900-1, 927-8.
24. Appendix/Comparative drug charts. En: Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook. 7th ed Ohio: Lexi-Comp; 1999-2000: p. 1310.
25. Benzodiazepinas. En: Cabrera R, Mencias E, Cabrera J. Toxicología de los psicofármacos. Madrid: Lab Beecham; 1993: p. 58.
26. George CF. Perspectives on the management of insomnia in patients with chronic respiratory disorders. Sleep, 2000; 23 Supl. 1: S31-5.
27. Geenblatt DJ, von Moltke LL. Sedative-Hypnotic and Anxiolytic Agent. En: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hanster PD, Eichelbaum M. Metabolic Drug Interactions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: p. 259-65.
28. Sedatives and Hypnotics. Nonbarbiturate. En: Kastrup EK. Drugs Facts and Comparisons. St Louis. Ed. Facts and Comparisons; 1998: p. 1777.
29. Monti JM, Cardinali DP. A critical assessment of the melatonin effect on sleep in humans. Biological Signals and Receptors 2000; 9 (6): 328-39.
30. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. Drugs 2000; 60 (2): 413-45.
31. Cuesta Terán MT, Prieto Yerro C. Nuevos principios activos: revisión 2000. En: Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25(2): 62-3.
32. Lader M. Psychiatric disorders. En: Speight TM, Holford HG (eds.). Avery. Drug treatment. 4ª ed. Auckland: Adis International; 1997: p 1443.