

## Introducción

El sueño se puede definir en términos sencillos como un estado reversible de desconexión sensorial y falta de respuesta al entorno. No ha sido ni mucho menos fácil determinar las funciones que tiene el sueño y están lejos de que sean plenamente establecidas. Sin embargo, con el advenimiento de la medicina del sueño y su interés en esta área, se han podido delinear una gran cantidad de trastornos y las enfermedades que los pueden desencadenar. Se conocen mejor los efectos de los trastornos del sueño sobre múltiples aspectos de la calidad de vida y el estado general de salud que las funciones que pueda tener el dormir.

El ser humano duerme durante una tercera parte de su vida y de la calidad con que lo hace depende su desempeño en la vida cotidiana. La facilidad con que se logra entrar en sueño, la capacidad de mantener su continuidad y la sensación reparadora al día siguiente, son todos elementos que característicamente se alteran de una u otra forma en los individuos con un “mal” dormir. Es decir, se demoran para conciliar el sueño, despiertan varias veces en la noche y al día siguiente se sienten cansados, somnolientos y su desempeño está disminuido.

En condiciones normales el sueño está caracterizado por etapas superficiales y profundas que suceden cíclicamente durante toda la noche. El perfil de aparición de las distintas etapas de sueño es variable. Se conoce sin embargo, la progresión habitual en sujetos normales de las etapas de sueño durante la noche. Está definida la proporción que ocupa cada una de ellas en el tiempo total de sueño. Este perfil de la progresión cíclica de los estados de sueño y su distribución proporcional caracterizan la llamada arquitectura del sueño.

En la Figura 1, se representa el hipnograma de un sujeto con arquitectura de sueño normal, obtenida luego de un estudio nocturno de ocho horas. Se utiliza el registro simultáneo de variables fisiológicas como el electroencefalograma (EEG), oculograma (OC), tono muscular (TM) y movimientos respiratorios. Este estudio se conoce como un polisomnograma. De esta forma se identifican las diferentes fases de sueño. Nótese que en el primer tercio de la noche se obtienen fases más profundas que en los dos tercios restantes. El primer período de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), ocurre alrededor de las 2 horas 30 minutos. Aparecen nuevos períodos después de la quinta, sexta y octava horas. El primer período tiene una duración más corta que el último período MOR.

Por regla general, se sufre de somnolencia excesiva al día siguiente, cuando no se ha logrado dormir adecuadamente en la noche. Esta dificultad puede resultar de circunstancias aparentemente insignificantes. Igualmente, por los efectos de la

obesidad sobre el patrón de sueño. En ambos casos, la frágil arquitectura del sueño se compromete, sin que esto necesariamente se traduzca en insomnio.

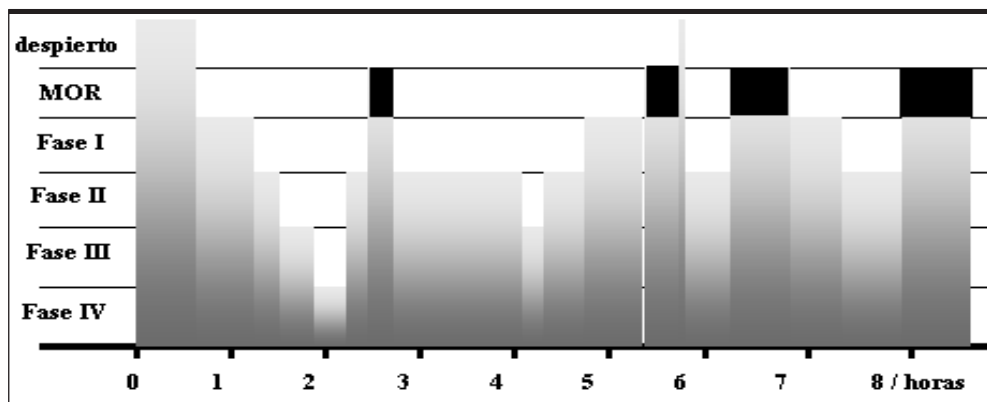


Figura 1. Arquitectura de sueño normal.

En la Figura 2, se ilustra el perfil de la arquitectura del sueño de un sujeto que se duerme en los primeros 30 minutos de haber apagado la luz. El primer período de sueño MOR se obtiene alrededor de los 90 minutos. En la noche no logra fases profundas, predominando las fases I y II. El sujeto se despierta cuatro veces en la noche y finalmente después de las 5:30 AM no vuelve a conciliar el sueño. Corresponde este perfil a un sujeto con dificultades para mantener el sueño continuo durante la noche.

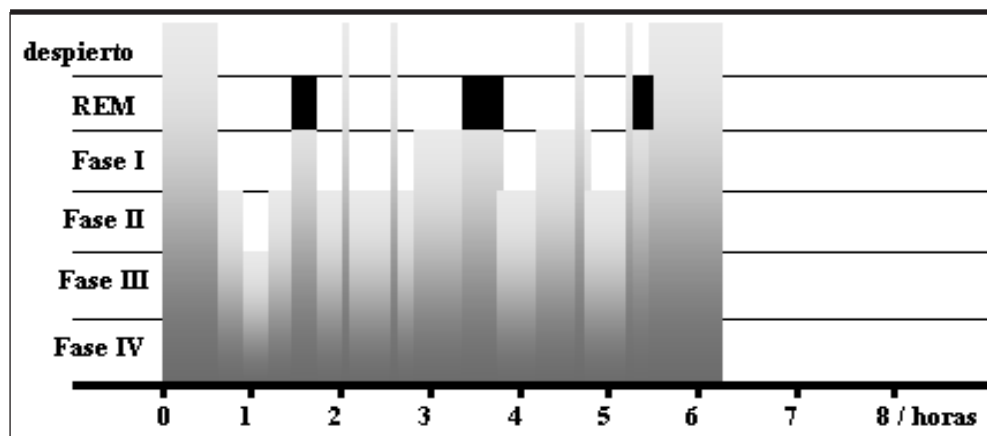


Figura 2. Arquitectura de sueño con cambios en la continuidad.

La continuidad del sueño puede verse afectada más severamente, como se ilustra en la Figura 3. En este ejemplo, se observa una latencia prolongada para iniciar el sueño. El sujeto se mantiene despierto por un poco más de dos horas.

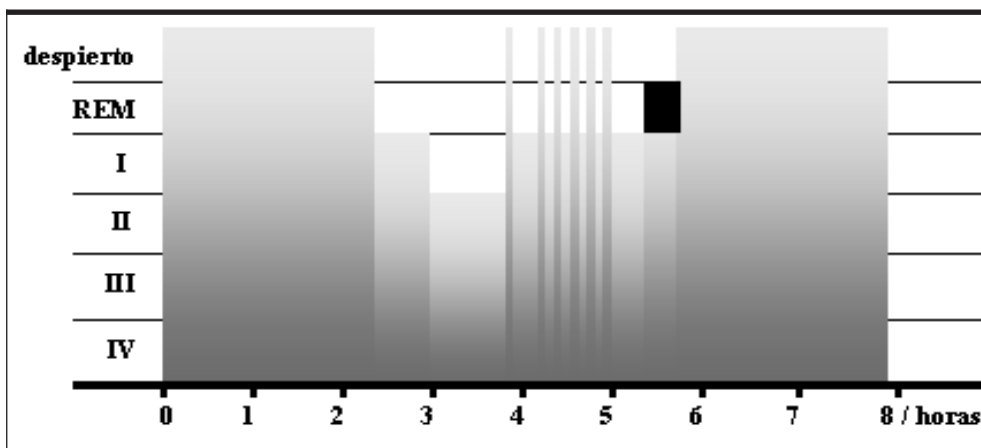


Figura 3. Arquitectura de sueño con cambios en el inicio, la continuidad y tiempo total de sueño.

Logra entrar en fases superficiales por menos de dos horas continuas, para después despertarse varias veces. En la madrugada hace un periodo MOR y se despierta para no volver a dormir. Es aparente una dificultad para el inicio, la continuidad y un corto tiempo total de sueño.

Los indicadores objetivos proporcionados por el polisomnograma incluyen varias medidas. **a) Latencia de sueño:** indica el tiempo transcurrido desde que se apagan las luces hasta que se identifica la fase I sostenida por más de tres minutos; **b) Tiempo total de sueño:** corresponde a la suma de los tiempos en fases I a IV y fase de sueño MOR; **c) Eficiencia de sueño:** resulta de la división del tiempo total de sueño por el tiempo total que el sujeto permanece en cama después de haber apagado luces; **d) Alertamientos:** cambios repentinos en la amplitud y frecuencia de la actividad en el EEG que no son los característicos de la persona en vigilia; **e) Despertares:** corresponde a la identificación en el electroencefalograma de ritmos que caracterizan la vigilia; **f) Distribución proporcional de las fases de sueño:** después de clasificar las fases que ocurren durante la noche se calcula el tiempo de cada una de ellas y su proporción relativa al tiempo total de sueño.

Para muchos la calidad de sueño, está directamente relacionado con los indicadores tanto objetivos como subjetivos de un “buen” o “mal” dormir. El patrón de referencia objetivo lo proporciona el polisomnograma. La apreciación subjetiva proviene de la respuesta a cuestionarios aplicados en sujetos normales o con trastornos de sueño. Estos indicadores se discuten a continuación.

### Indicadores subjetivos de calidad de sueño

Subjetivamente hasta el 17,8% de la población general se autocalifica como insatisfecha con su calidad de sueño. Una serie de indicadores de calidad de sueño se han identificado en la población general. Estos indicadores se relacionan con el hecho de sufrir de insomnio, término poco específico y que acompaña una variedad de alteraciones del sueño. Ohayon (1997) sugiere los siguientes indicadores de insomnio: 1. Latencia de sueño anormal, 2. Dificultades en el mantenimiento del

sueño, 3. Sueño no restaurador, 4. Despertar temprano.

Estudios epidemiológicos han demostrado que 14% de la población informa por lo menos uno de éstos y 7% dos o más. El número de indicadores está además, asociado a la autoevaluación de la calidad de sueño. Hasta 70% de los sujetos con un solo indicador está satisfecho con su calidad de sueño. Por otra parte, 89% de los insatisfechos informan dos o más indicadores. Con estos últimos, el riesgo relativo indirecto es 36 veces mayor de tener insomnio y estar insatisfecho con la calidad de sueño que al informar un solo indicador.

Beutler ha hecho énfasis en la identificación de variables psicológicas de la calidad del sueño también con especial referencia al insomnio y los subtipos de esta patología tan frecuente. La complejidad del problema es evidente y la evaluación subjetiva de la calidad del sueño podría ser una fuente de información a este respecto. Una latencia de sueño prolongada, un despertar temprano y la dificultad para mantener el sueño caracterizan los distintos tipos de insomnio. Es posible catalogar los diferentes patrones de sueño nocturno en uno de los siguientes grupos:

### ***Tiempo de sueño largo o corto***

No se ha demostrado ninguna diferencia significativa entre estos dos grupos de individuos, ni se ha documentado que uno u otro patrón produzcan consecuencias deletéreas tanto en la esfera psicopatológica o del estado general de salud. Existe sin embargo, evidencia sugestiva de que los sujetos con tiempo de sueño corto presentan menos rasgos psicopatológicos anormales que aquellos con tiempo largo, quienes exhiben mayor ansiedad, nerviosismo y depresión. Por otra parte sujetos con tiempo corto demuestran una mayor tolerancia a la privación de sueño, son más extrovertidos, enérgicos y ambiciosos. El hecho de ser un sujeto que habitualmente tiene un tiempo corto de sueño no implica por lo tanto, ser insomne. En la población general, una alta proporción de sujetos insatisfechos con su calidad de sueño corresponden sin embargo, a aquellos con tiempos cortos de sueño.

### ***Buen dormir o mal dormir***

Sujetos que consideran subjetivamente que tienen un mal dormir presentan tiempos de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) más cortos, aumento de despertares intermitentes, de la proporción de fase II y latencia de sueño prolongado. Existen diferencias significativas entre sujetos normales al contestar sendos cuestionarios después de identificar ellos mismos, una noche de buen o de mal dormir. Según era esperado, los cuestionarios contestados después de una mala noche de sueño indican más dificultad para quedarse dormido, mantener el sueño y lograr suficiente sueño. De manera similar informaron una percepción de un sueño más ligero, latencia más prolongada, menor tiempo en cama, menor tiempo total de sueño y mayor número de despertares.

### ***Insomnes y controles normales***

Frankel, luego de registrar durante cinco noches continuas el sueño, concluyó que los insomnes como grupo tiene latencia de sueño prolongada, tiempos disminuidos de sueño nocturno, y más tiempo despierto durante la noche que controles sanos.

No pudo documentar un mayor número de despertares intermitentes en el grupo de insomnes. Este grupo sobreestima el tiempo que permanece despierto. Similares resultados reporta Coursey (1975) quien además documentó una eficiencia de sueño y tiempo de sueño de ondas lentas menores que su grupo de controles, emparejados por edad y sexo. Los índices en el MMPI\* indican ansiedad y preocupación física. Por otra parte, también están más deprimidos.

Otro punto de vista con respecto a la calidad de sueño es la que propone Hudson al explorar la calidad de sueño: en tres entidades que comprometen la arquitectura normal del sueño; insomnio, depresión y narcolepsia. De cinco variables objetivas del polisomnograma, genera una medida de resumen creando un índice con ellas. Las variables que consideró fueron: el tiempo despierto después de haber entrado en sueño, porcentaje de fase 1 y fase 3+4, latencia de sueño MOR y densidad MOR. Concluye que representan diferentes grados de severidad del compromiso de la calidad de sueño y por lo tanto no se pueden considerar entidades separadas.

Desde otra perspectiva, la calidad de sueño es determinada por los hábitos y prácticas realizadas antes de acostarse (higiene del sueño). De nuevo el énfasis se ha enfocado principalmente hacia la queja de insomnio. Existen dos posiciones: la primera considera que el insomnio resulta de un conjunto de malos hábitos previos al sueño y la segunda propone una predisposición genética que se manifiesta al confluir varios factores. En el segundo modelo, la mala higiene de sueño es un factor de riesgo para insomnio.

Una definición de calidad de sueño, no existe como tal, pero se han identificado algunos indicadores de un “buen” o “mal” dormir. Aparentemente, se entrevé una relación de los indicadores subjetivos con los objetivos tanto en el sueño normal, como al utilizar el insomnio como modelo de “mala” calidad de sueño (Figura 4).

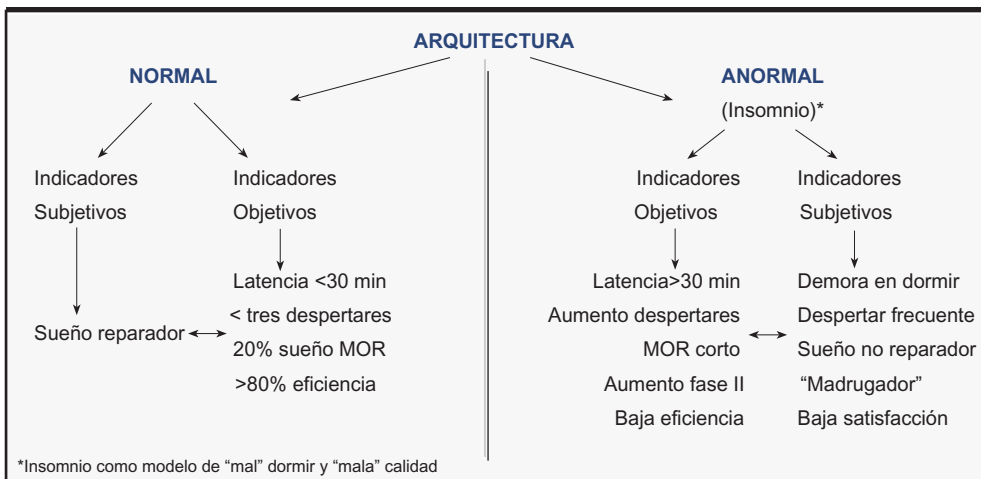


Figura 4. Relación entre indicadores objetivos y subjetivos según una arquitectura normal o anormal.

\* Minnesota Multiphasic Personality Inventory (prueba psicológica para análisis de la personalidad).

## Terapéutica

El grupo farmacológico de los hipnóticos incluyen medicamentos tipo benzodiacepinas (BZ), no BZ, antidepressivos y antihistamínicos. La principal indicación para el uso de las BZs es el insomnio y ha reemplazado a los barbitúricos utilizados anteriormente. Los barbitúricos han dejado de utilizarse para el tratamiento del insomnio por consideraciones de seguridad. En especial se tiene en cuenta el desarrollo de dependencia física y psicológica, el síndrome de supresión que inducen y las interacciones con otros medicamentos.

El zolpidem, zopiclone y zaleplon son hipnóticos no BZ que actúan selectivamente en el receptor BZ con un bajo efecto ansiolítico y sin efecto de relajación muscular. Su efectividad ha sido comparada con la de las BZs y aparentemente desarrollan en menor grado tolerancia o efectos de rebote al suspenderlos. En este mismo grupo se encuentra el hidrato de cloral ya en desuso para el manejo del insomnio.

Los antidepressivos, aunque no han sido aprobados para manejo del insomnio, son una alternativa cuando existen contraindicaciones para el uso de BZs. La eficacia de los antihistamínicos es menor que la de las BZs y se limita su uso por los efectos secundarios debidos a la acción anticolinérgica.

## Propiedades farmacológicas

De las propiedades farmacocinéticas de las BZs se destacan el flurazepam y triazolam que se absorben rápidamente. El triazolam es particularmente lipofílico produciendo una intensa sedación en el término de una hora. Por el contrario el temazepam es menos lipofílico. La sedación luego del flurazepam se logra en una a dos horas y es menos intensa que los dos anteriores, siendo más parecida la del estazolam y quazepam.

Al ser altamente lipofílico la distribución del triazolam es rápida lo que a su vez condiciona una corta duración de su acción. El estazolam y temazepam tienen una acción de duración intermedia. El efecto terapéutico del flurazepam y quazepam es prolongado en comparación con las demás BZs especialmente por la formación de metabolitos activos con larga vida media. El flurazepam rápidamente produce dos metabolitos de corta acción: hidroxietilflurazepam y su forma en aldehído. Después de múltiples administraciones se acumula el N-desaquilflurazepam. Este es responsable del efecto terapéutico del flurazepam e igualmente explica los efectos adversos como sedación al día siguiente y limitación psicomotora. Con excepción del temazepam todos las BZs se metabolizan por oxidación hepática y luego conjugación. La oxidación está afectada en la disfunción hepática, edad avanzada y con el uso simultáneo de medicamentos que inhiben el citocromo como la eritromicina, nefazodone o ketaconazole.

## Efectos secundarios

La aparición de efectos residuales sobre el sistema nervioso central depende de la dosis y las propiedades farmacológicas de las BZs. Hay una mayor probabilidad de producir somnolencia diurna y disminución del desempeño al usar dosis elevadas de BZs de vida media intermedia a prolongada. Estos efectos incluyen somnolencia

excesiva, pobre coordinación psicomotora, disminución de la concentración y déficits cognoscitivos. Las BZs de eliminación rápida tienen un menor potencial de producir efectos adversos de este tipo.

La amnesia anterograda después de ingerir BZs ocurre más frecuentemente con el triazolam que con el temazepam, pero también se ha observado con el flurazepam. Se recomiendan las dosis más bajas que logran el efecto terapéutico deseado. El uso combinado de temazepam y triazolam produce confusión, cambios en el comportamiento, agitación y alucinaciones.

### **Tolerancia e insomnio de rebote**

Al utilizarse por períodos en promedio de siete días, las BZs, el zolpidem y el zopiclone son hipnóticos que presentan una eficacia inicial similar reduciendo la latencia de sueño y aumentando el tiempo total de sueño; la excepción parece ser el brotizolam. Sin embargo, se requiere de un mayor número de estudios para hacer definitiva esta afirmación. El desarrollo de tolerancia y de insomnio de rebote parece ser mayor con el uso de hipnóticos de vida media corta. Sin embargo, el triazolam es la BZ que más frecuentemente induce estos efectos al usarse continuamente por períodos intermedios o prolongados. Se le atribuye este efecto secundario a su gran afinidad por los receptores BZ y por otra parte por su capacidad de activación adrenérgica vía el sistema del locus coeruleus y el eje hipotálamo hipofisiario. Por otra parte los hipnóticos no BZ tienen un mecanismo de acción más selectivo mostrando una afinidad por el receptor BZ del subtipo omega o BZ<sub>1</sub> y BZ<sub>2</sub>, mecanismo que se ha sugerido como responsable de la menor frecuencia de desarrollo de tolerancia e insomnio de rebote. El número de estudios alrededor de este tema es aún limitado.

Con el triazolam se desarrolla tolerancia al efecto hipnótico de las BZs más rápidamente (dos semanas) que con otras BZs. La eficacia hipnótica del flurazepam, quazepam y temazepam persisten hasta por un mes de uso continuo. Con el estazolam se ha logrado mejorar la calidad del sueño hasta durante 12 semanas continuas. La baja eficacia hipnótica se ha asociado al uso prolongado de dosis bajas de BZs.

Con relación al desarrollo de tolerancia a los hipnóticos y el insomnio de rebote, se han resumido recientemente en un meta-análisis 75 experimentos clínicos controlados en un total de 804 pacientes y 472 voluntarios normales. Como objetivo principal se evaluaron diferencias entre los desenlaces de interés en varias BZs con vida media corta, zolpidem o zopiclone. Las BZs estudiadas fueron brotizolam, midazolam y triazolam. Todos los medicamentos estudiados son efectivos inicialmente en reducir la latencia de sueño y con excepción del brotizolam el resto aumento de manera estadísticamente significativa el tiempo total de sueño. La latencia de sueño se disminuyó en 8,3 minutos con el brotizolam, 19,9 minutos con el midazolam, 15,5 minutos con el triazolam, 17,6 minutos con el zolpidem y 19,1 minutos con el zopiclone. Por otra parte, en el mismo orden el tiempo total de sueño aumentó en, 10, 43, 49, 32 y 56 minutos respectivamente.

Para evaluar el desarrollo de tolerancia se estableció el efecto sobre el tiempo total de sueño en las noches siguientes a la suspensión del hipnótico. El análisis

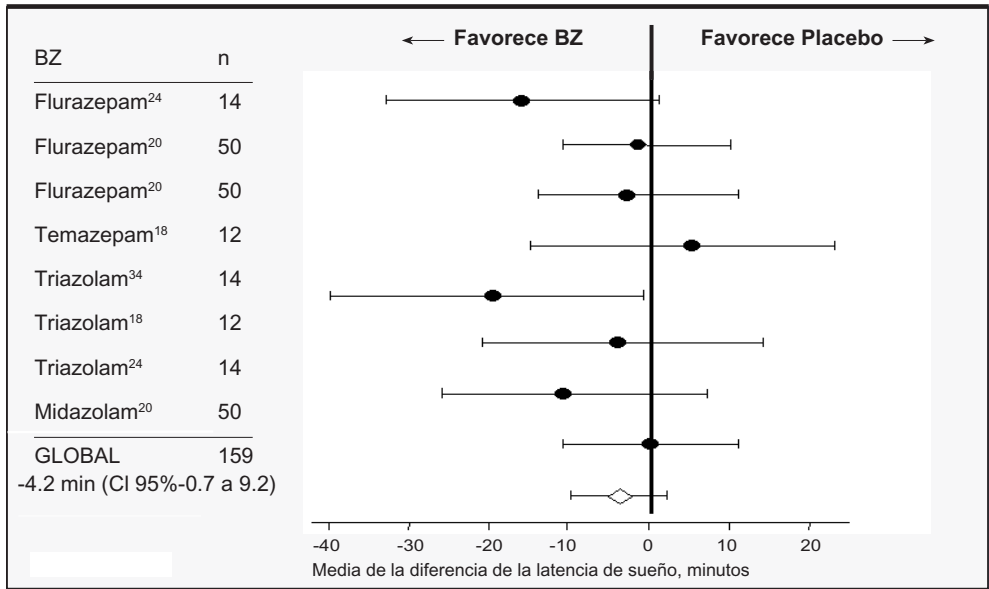
tuvo en cuenta dos períodos de utilización; continuamente por un período intermedio de 11 a 18 noches o durante un período prolongado de 19 a 35 noches. Al comparar el midazolam, triazolam y zolpidem, únicamente el triazolam demostró desarrollo de tolerancia produciendo una reducción estadística y clínicamente significativa durante ambos períodos de uso. En el período de duración intermedia el tiempo total de sueño se redujo en 20 minutos (intervalo de confianza-IC 95% -31,8 a -8,1) mientras que con el uso prolongado fue de 26 minutos (IC 95% -51,8 a -0,2). No hay suficientes estudios para establecer el desarrollo de tolerancia por el brotizolam o zopiclone. En revisión de estudios independientes el zaleplon comparte características similares en lo que hace referencia al desarrollo de tolerancia.

Ansiedad e insomnio de rebote se han asociado a las BZs de corta vida media como el triazolam. El insomnio de rebote se presenta hasta después de dos días de la suspensión abrupta. Es más frecuente cuando se han utilizado dosis mayores. Su ocurrencia puede disminuirse con la suspensión gradual y el uso de la mínima dosis efectiva. Con relación al insomnio de rebote, los estudios no son suficientes para ser incluidos en un meta-análisis, pero su análisis independiente sugiere una disminución significativa del tiempo total de sueño en las tres primeras noches luego de la supresión del triazolam. La reducción del tiempo total de sueño se logró hasta en 70 minutos y la latencia de sueño aumentó hasta en 25 minutos.

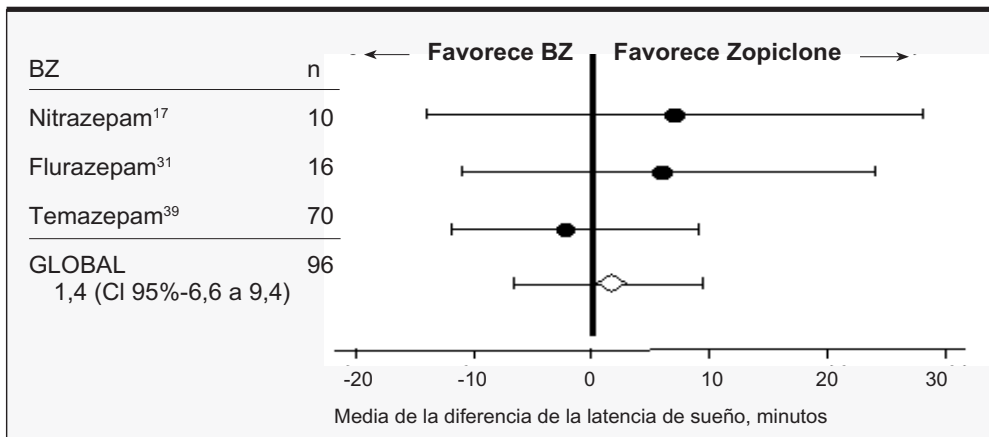
## Efectos sobre el sueño

Los beneficios y riesgos de las BZs en el tratamiento del insomnio se resumen en un reciente meta-análisis de 45 experimentos controlados de buena calidad. Un total de 2672 pacientes con insomnio asignados aleatoriamente a una BZ se compararon contra placebo u otra sustancia activa. En la Figura 5, los hallazgos principales indican que la latencia de sueño se disminuye en 4 minutos, hallazgo no significativo (IC 95% -0,7 a 9,2). Por otra parte, el tiempo total de sueño aumentó en forma estadísticamente significativa en 6 minutos (IC 95% 37,4 a 86,2). Los sujetos que recibieron BZs presentaron mayor queja de efectos adversos; somnolencia excesiva diurna, mareo y sensación de "cabeza ligera". El riesgo de estos efectos se aumenta casi al doble (Odds ratio 1,8 IC 95% 1,4 a 2,4). A pesar de este hallazgo, la proporción de sujetos que abandonaron el estudio no fue significativamente distinta entre los grupos tratados con BZs o con placebo. Es de interés que se incluyeron tres estudios en los que en un total de 96 pacientes se comparó una BZ con zopiclone. El resultado en los desenlaces comparados no es diferente (Figura 6). Se observó sin embargo, una tendencia estadísticamente significativa a favor de las BZs a producir un mayor tiempo total de sueño (Figura 7).

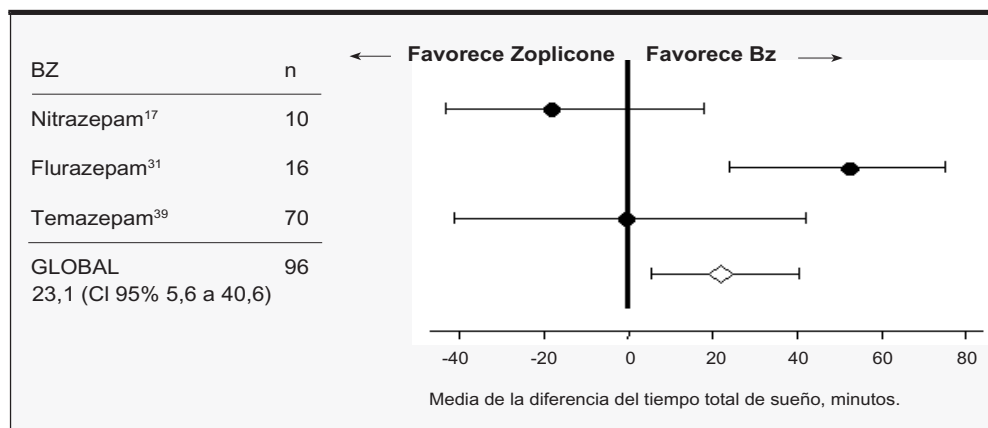
Otro meta-análisis previo integra 22 experimentos clínicos controlados en los que nuevamente las BZs y en esta oportunidad el zolpidem se comparaban con placebo. La muestra de pacientes resumidos incluía en total a 1894 sujetos. Sólo hay cinco estudios que se incluirían posteriormente en el meta-análisis realizado por Holbrook. Los desenlaces de interés evaluaron la latencia de sueño, el tiempo total de sueño, el número de despertares y la calidad de sueño. El promedio de tiempo en la que los pacientes permanecían en tratamiento fue de sólo siete días. Finalmente el meta-análisis demuestra un efecto que favorece siempre a las BZs o zolpidem sobre el placebo en los cuatro desenlaces evaluados latencia



**Figura 5.** Media de la diferencia de la latencia de sueño de registros de experimentos clínicos controlados que analizan el efecto de las BZs versus placebo en el tratamiento de insomnio; 1 a 7 días de tratamiento. Basado en Holbrook AM et al, *Canadian Medical Association Journal* 2000;162(2):225-233.



**Figura 6.** Media de la diferencia de la latencia de sueño de registros de experimentos clínicos controlados que analizan el efecto de las BZs versus zopiclone en el tratamiento de insomnio; 3 a 7 días de tratamiento. Basado en Holbrook AM et al, *Canadian Medical Association Journal* 2000;162(2):225-233.



**Figura 7.** Media de la diferencia del tiempo total de sueño de registros de experimentos clínicos controlados que analizan el efecto de las BZs versus zopiclone en el tratamiento de insomnio; 3 a 7 días de tratamiento. Basado en Holbrook AM et al, *Canadian Medical Association Journal* 2000;162(2):225-233.

de sueño (0,56 IC 95% 0,41 a 0,71), tiempo total de sueño (0,71 IC 95% 0,55 a 0,87), número de despertares (0,65 IC 85% 0,48 a 0,82) y calidad de sueño (0,61 IC 95% 0,46 a 0,79). No fue posible concluir una superioridad de las BZs sobre el zolpidem.

Finalmente, las BZs alivian el insomnio reduciendo el tiempo necesario para entrar en sueño después de apagar luces o tiempo de latencia. El perfil de sueño es modificado con las BZs en el que se observa una disminución de la proporción ocupada por las etapas 1 y 4. Por otra parte, el total de etapa 2 se aumenta. Las BZs no reducen el tiempo de sueño MOR.

## Seguridad

Las BZs son medicamentos bastante seguros. Algunos efectos secundarios se pueden presentar pero en general no representa un riesgo significativo para los pacientes.

La toxicidad de las BZs es mínima y en general son bien toleradas. Se presenta en la fase inicial de su uso una sensación de cansancio, mareo, dificultad para concentrarse y en las funciones psicomotoras. En pacientes mayores, las BZs de acción prolongada pueden llegar a producir somnolencia excesiva diurna por su efecto acumulativo. El mareo, adormecimiento de las extremidades, incoordinación y ataxia son efectos secundarios asociados con un mayor riesgo de caídas o fracturas. Las propiedades de relajante muscular pueden contribuir con este riesgo. Estos síntomas reflejan por lo general una dosis muy alta. Las alteraciones de la memoria se han asociado principalmente con el lorazepam, triazolam, midazolam y diazepam. La asimilación de nueva información es dosis dependiente y afecta principalmente la memoria a largo plazo.

## Síndrome de supresión de benzodiazepinas

Los patrones de consumo de las BZs indican que generalmente los pacientes no incrementan sus dosis y las consecuencias sociales del consumo en la mayoría de los casos son insignificantes. El consumo crónico es más frecuente en sujetos ansiosos o con alteraciones del sueño. A pesar de usar dosis bajas por períodos prolongados, los síntomas de supresión pueden ser intensos. El abuso con dosis altas ocurre generalmente en sujetos que también abusan del alcohol u otras sustancias. Los cuatro grupos de pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar una dependencia son como ya se mencionó sujetos con historia médica de abuso de otras sustancias, pacientes con enfermedades físicas crónicas, sujetos con trastornos del humor y de la personalidad y pacientes con trastornos crónicos de sueño.

Los síntomas asociados a la suspensión de BZs son variados y están compuestos tanto por síntomas físicos y sensoriales. Son frecuentes la ansiedad, el insomnio, temblor, taquicardia y sudoración. Se ha informado sensibilidad excesiva a la luz, y fenómenos de despersonalización. En casos severos los síntomas de supresión incluyen delirium, convulsiones y psicosis. Se han sugerido varias estrategias tanto no farmacológicas como farmacológicas para la suspensión de BZs. La primera observación es que 50% de la dosis puede ser rápidamente disminuida en el término de dos a cuatro semanas. Sin embargo, el 50% restante de la dosis requiere de tiempos más prolongados. Una causa frecuente de fracaso, es la suspensión demasiada rápida de la segunda mitad de la dosis. Frecuentemente se va a requerir más de seis meses. El seguimiento de un grupo de 171 pacientes demostró que 73% de los pacientes que habían logrado suspender completamente las BZs permanecían sin consumirlas a los tres años. De los pacientes que habían logrado reducir únicamente 50%, solamente 39% habían dejado de consumirlas a los tres años. Cuando no hubo deseo de participar en un programa de reducción gradual, solamente 14% había logrado suspender completamente el consumo en el control a los tres años.

Se ha informado en experimentos con tamaño de muestra pequeño, carencia de enmascaramiento o abiertos, un éxito relativamente bajo con el uso de antidepresivos como la imipramina o el trazodone. Similarmente con ansiolíticos como la buspirona o el antagonista de la 5-hidroxitriptamina, el ondansetron. Anticonvulsivantes incluyendo el valproato y la carbamazepina, el beta bloqueador propranolol y el antagonista BZ, fumazenil, tampoco han demostrado ser de utilidad en la suspensión de BZs consumidas en forma crónica. Más recientemente, la melatonina de liberación controlada parece facilitar la suspensión de BZs. Para ayudar a identificar el grado de dependencia de los consumidores de BZs, se ha desarrollado una escala de cinco preguntas, de la severidad de la dependencia que tienen unas características operativas satisfactorias demostrando una sensibilidad de 98% y especificidad de 94% utilizando como punto de corte seis puntos al compararlos con los puntos obtenidos en las preguntas de la sección de abuso de sustancias de la *“Entrevista Diagnóstica Compuesta Internacional”* (Composite International Diagnostic Interview CIDI) como patrón de referencia. Finalmente, con

la dependencia a las BZs coexiste extensa comorbilidad con desórdenes incluidos en los ejes I, II y III del DSM-III-R\*. El insomnio, los desórdenes de ansiedad, afectivos, somatoformes y abuso de sustancias en el primer eje, En el segundo, los trastornos de la personalidad y finalmente, en el tercer eje, enfermedades reumatológicas, neurológicas o cardiovasculares.

## Conclusiones

El uso de un hipnótico está indicado principalmente en el insomnio transitorio. Este es un trastorno en el que se dificulta el inicio o el mantenimiento del sueño y constituye el ejemplo clásico de una mala calidad de sueño. El manejo farmacológico siempre debe combinarse con el no farmacológico promoviendo una buena higiene de sueño. Al prever que el insomnio durará más de tres semanas, se debe adoptar un esquema de administración intermitente tres a cuatro veces por semana sin exceder las tres semanas. Los pacientes con dificultades para el inicio del sueño deben recibir BZs de corta acción. Aquellos con dificultades para el mantenimiento pueden ser aliviados usando BZs de vida media intermedia o prolongada. Las BZs de larga acción estarán indicadas si coexisten síntomas de ansiedad diurna. El desarrollo de tolerancia, el insomnio de rebote y el riesgo potencial de llegar a la dependencia son todos factores a tener en cuenta al formular un hipnótico.

## Bibliografía

- **Allain H, Monti J.** General safety profile of Zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects. *Eur Psychiatry* 1995;3:1-11.
- **Ancoli-Israel S.** Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. *Sleep* 2000;23 (suppl 1): 23s-30s.
- **Beutler L, Thornby J, Karacan I.** Relationship between sleepiness and general status. *Sleep* 1996;19:583-588.
- **Briones B, Adams N, Strauss M, et al.** Relationship between sleepiness and general status. *Sleep* 1996;19:583-588.
- **Buysse D, Reynolds C, Kupfer D, et al.** Effects of diagnosis on treatment recommendations in chronic insomnia - A report from APA/NIMH DAM-IV field trial. *Sleep* 1997;20:542-552.
- **Carskadon M, van den Hoed J, Dement W.** Nocturnal determinants of daytime sleepiness. *Sleep* 1982;5:73s-81s.
- **Coursey R.** Personality measures and evoked responses in chronic insomniacs. *J. Abnormal Psychology* 1975; 84:239-249.
- **De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente J, Padilla J, Gerenguer J.** The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction* 2000;95:245-250.
- **Doghramji K.** The need for flexibility in dosing of hypnotic agents. *Sleep* 2000;23(suppl 1):16s-20s.
- **Elie R, Ruther E, Farr I, Emilien G, Salinas E.** Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60:536-544.
- **Frankel B, Coursey R, Buchbinder R, Snyder F.** Recorder and reported sleep in chronic primary insomnia. *Archives General Psychiatry* 1976; 33: 615-623.
- **Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M.** Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. *Arch Intern Med* 1999;159:245-260.
- **Holbrook A, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D.** Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162:225-233.
- **Holbrook A, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D.** The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ* 2000;162:216-220.
- **Hudson J, Pope H, Sullivan L, Waternaux C, Keck P, Broughton R.** Good sleep, bad sleep: A meta-analysis of polysomnographic measures in insomnia, depression and narcolepsy. *Biol Psychiatry* 1992;32:958-975.
- **Jovanovic U, Dreyfus J.** Polygraphical sleep recording in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):136-145.
- **Kales A, Manfredi R, Vgontzas A, Bixler E, Vela-Buono A, Fee E.** Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:468-76.
- **Kirkwood C, Pharm D, Sood R.** Sleep disorders. In: Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzake G, Wells B, Posey L, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 3rd edition ed. Stanford: Appleton and Lange; 1997: 1477-1488.
- **Kripke D, Hauri P, Ancoli-Israel S, Roth T.** Sleep

\* Clasificación de enfermedades mentales de la Academia Americana de Psiquiatría. DSM-III-R = Diagnosis Statistical Manual III edición revisada.

- evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:32s-43s.
- **Langtry H, Benfield P.** Zolpidem: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990;40:291-313.
  - **Martínez-Cano H, De Iceta M, Vela-Bueno A, Wittchen HU.** DSM-III-R co-morbidity in benzodiazepine dependence. *Addiction* 1999; 94: 97-107.
  - **Mellinger G, Balter M, Uhlenhuth E.** Insomnia and its treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:225-232.
  - **Mittler M, Seidel W, van den Hoed J, Greenblatt D, Dement W.** Comparative hypnotic effects of flurazepam, triazolam and placebo: a long-term simultaneous nighttime and daytime study. *J Clin Psychopharmacol* 1993;4:2-3.
  - **Mittler M.** Nonselective and selective benzodiazepine receptor agonist - where are we today? *Sleep* 2000; 23(suppl1):39s-47s.
  - **Moller H.** Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:2s-11s.
  - **Monroe L.** Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnormal Psychology* 1969;72:255-264.
  - **Nowell P, Mazumdar S, Buysse D, Dew M, Reynolds C, Kupfer D.** Benzodiazepines and Zolpidem for chronic insomnia. *JAMA* 1997;278:2170-2176.
  - **Ohayan M.** Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 1996;19:7s-15s.
  - **Ohayan M, Caulet M, Guilleminault C.** How a general population perceives its sleep and how its relates to the complaint of insomnia. *Sleep* 1997;20:715-723.
  - **Ponciano E, Freitas F, Camara J, Barreto M, Hindmarch I.** A comparison of the efficacy, tolerance and residual effects of zopiclone, flurazepam and placebo in insomniac outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5 (suppl 2):69-77.
  - **Richardson G.** Managing insomnia in the primary care setting: raising the issues. *Sleep* 2000;23 (suppl 1): 9s-12s.
  - **Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L.** Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:12s-16s.
  - **Roehrs T, Merlottini L., Zorick F, Roth T.** Rebound insomnia in normals and patients with insomnia after abrupt and tapered discontinuation. *Psychopharmacology* 1992;108:67-71.
  - **Roth T, Roehrs T, Zorick F.** Sleepiness: Its measurements and determinants. *Sleep* 1982; 5: 128s-134s.
  - **Roth T, Roehrs T, Rosental L.** Measurement of sleepiness/alertness: multiple sleep latency test. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorder medicine*. New York: Butterworth-Heinemann; 1994: 133-140.
  - **Soldatos C, Dikeos D, Whitehead A.** Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:287-303.
  - **Vignola A, Lamoureux C, Bastien C, Morin C.** Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *J Gerontol B* 2000;55:54-62.
  - **Wheatley D, Zopiclone:** a non-benzodiazepine hypnotic. Controlled comparison to temazepam in insomnia. *Br J Psychiatry* 1985;146:312-314.
  - **Zarcone V.** Sleep hygiene. In: Kyger M, Roth T, Dement W, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994: 542-546.