

## Artículo de revisión

# Actualización en el manejo farmacológico del insomnio crónico

Salín-Pascual Rafael J.<sup>1</sup>**RESUMEN**

El insomnio es la imposibilidad para iniciar o mantenerse en el sueño, o que este evento no sea reparador, o que se perciba como superficial. El insomnio puede ser un síntoma muy frecuente de alteraciones psiquiátricas, pero también estar asociado a problemas de neurología y de medicina interna. Hay un insomnio primario, en el que su mecanismo fisiopatológico consiste en un estado de desertar extremo (hiperalerta), que se ha comparado al que se logra con dosis continuas de cafeína (caffeine-like state). En la actualidad se cuenta con una serie de medicamentos hipnóticos, como las benzodiacepinas, los hipnóticos no benzodiacepínicos, antidepresivos y antipsicóticos sedantes, los cuales utilizados de manera racional, son la respuesta a este tipo de problemas.

Lo primero es tratar de hacer un buen diagnóstico para enfrentar la alteración de raíz. Es obvio que otros recursos no farmacológicos, como las reglas de higiene de sueño, técnicas de relajación y psicoterapia cognitivo-conductual, deben de ser empleados. El dormir con mala calidad lleva a una vigilia pobre y a la larga a problemas psiquiátricos y médicos en general.

**Palabras clave:** insomnio, benzodiacepinas, hipnóticos, antidepresivos, antipsicóticos.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 604-610

**Actualization in pharmacological management of chronic insomnia****ABSTRACT**

Insomnia could be a symptom if it is part of other diseases, or a manifestation by itself that precede major depression as well as anxiety. As a secondary problem psychiatric disorders are the leading cause followed by neurological and internal medicine problems. Insomnia could be a problem for to start the sleep episode (more than 30 minutes); several awakenings during night with at least one of them more than 20 minutes, or early morning awakening (one hour in advance from the usual time). Primary insomnia is an entity that has been recognized recently as possible, and that could be in fact a prodromal like manifestation of other major psychiatric problems like major depression and anxiety. Physiopathologies of primary insomnia start to be understood as a permanent waking state or hyperarousal state. Also has been compared as if the subject received a continuous infusion of caffeine (caffeine-like state). There are several medications of different groups base on their pharmacodynamics: benzodiazepines, hypnotic non-benzodiazepines, sedative antidepressants as well as antipsychotics. All of them are tools for to deal with different medical issues, so the main goal as physicians is to reach a diagnostic entity. It is obvious that non-pharmacological strategies like sleep hygiene, cognitive-behavioral psychotherapy and relaxation techniques are as useful as medications. A poor sleep quality is linked to a poor life quality and very often to some psychiatric and medical problems.

**Key words:** Insomnia, primary insomnia, benzodiazepines, hypnotics, antidepressants, antipsychotic.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 604-610

1. Dr. en C.M. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Sistema Nacional de Investigadores.

Correspondencia:  
Dr. Rafael J. Salín-Pascual  
Departamento de Fisiología  
Facultad de Medicina  
Ciudad Universitaria  
Av. Universidad 2000  
Apartado Postal 70-250  
México DF. 14300  
Tel.: 5623-2393  
Correo electrónico: salin@servidor.unam.mx

**INTRODUCCIÓN**

La incapacidad para iniciar o mantenerse dentro del sueño o la percepción de que el sueño es insuficiente, o que éste no es restaurador, es el concepto que se tiene en la actualidad del insomnio. Un concepto clínico que puede ser un síntoma de una serie de alteraciones médicas, pero que en la actualidad sabemos también puede ser una alteración primaria.<sup>1</sup>

El tratamiento convencional, hasta hace dos décadas era la administración de benzodiacepinas, del tipo del triazolam, alprazolam o loracepam.<sup>2</sup>

Posteriormente, ante las evidencias que aportaban el hecho de que algunos pacientes podían desarrollar dependencia a estas sustancias, se disminuyó el empleo de las mismas.<sup>3</sup> Sin embargo, para algunas personas con insomnio crónico, el uso de hipnóticos por tiempo prolongado es un hecho que se ha documentado repetidamente, sin que se genere tolerancia o adicción.<sup>3</sup>

La indicación de uso de las benzodiacepinas está bien documentado para el insomnio situacional o transitorio (duración menor a dos semanas), como, por ejemplo, el cambio de horarios por viajes (Síndrome de "Jet-Lag"), o períodos de hospitalización aguda (vg., prequirúrgicos). En estos casos se debe de tener en cuenta que la indicación de prescripción del hipnótico deberá de ser siguiendo esta regla: "La menor dosis terapéutica, por el tiempo más corto".<sup>4,5</sup>

## INSOMNIO PRIMARIO

Hay una condición de insomnio primaria, que también era conocida como insomnio idiopático, en donde no hay antecedentes previos de alteraciones médicas, psiquiátricas o neurológicas que lo expliquen. Además, cuando hay una condición primaria a la cual atribuir el insomnio, ésta favorece de manera significativa a incrementar la sintomatología y severidad clínica de la enfermedad de origen. El insomnio crónico es en sí un riesgo mayor para el desarrollo de depresión mayor, ya que suele preceder en años a la aparición de esta alteración del estado de ánimo.<sup>6</sup>

La característica fundamental de este tipo de insomnio primario es la de un estado de despertar exagerado, o de hiperdespertar, con una serie de manifestaciones neurovegetativas que apoyan esta condición: aumento en la respuesta galvánica de la piel, de la frecuencia cardíaca, incremento en la secreción del cortisol y otras hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, las cuales intervienen en el estrés.<sup>7</sup>

El insomnio como síntoma suele presentarse asociado a una serie de alteraciones psiquiátricas, neurológicas y de medicina interna, por lo que es muy importante hacer el diagnóstico preciso antes de implantar un tratamiento. La clasificación del insomnio por su forma de presentación en cuanto al tiempo de la noche (horario), nos da otro recurso para evaluar el tipo de tratamiento a prescribir. Así, los insomnios situacionales, transitorios o de corta duración, son en los cuales está indicado de manera definitiva el uso de benzodiacepinas, mientras que en los que tienen más de un mes de duración, hay que hacer un manejo más integral y con aproximaciones múltiples. El insomnio es con más frecuencia un síntoma, pero en ocasiones, como

ocurre con la depresión mayor, el tratamiento de fondo con antidepresivos, exacerba las manifestaciones del insomnio antes que mejorarlo, y es éste el caso en donde se requiere de otro tipo de aproximación terapéutica. En la tabla 1 se encuentran las categorías diagnósticas en donde el insomnio es el problema cardinal, según la International Classification of Sleep Disorders en su 2a. Edición (2005).<sup>8</sup>

## MECANISMOS DE VIGILIA

Mantenernos despiertos depende de una serie de mecanismos neurobiológicos. Fisiológicamente se podría hablar de una reacción de despertar, del mantenerse despierto y de la vigilia atenta. En la tabla 2 se muestran los sistemas de neurotransmisores que intervienen en el despertar, su localización y su papel en las funciones de la vigilia. La calidad de la vigilia tiene un efecto sobre la calidad del sueño de manera directa. A mayor número de horas despierto, mejor eficiencia y tiempo de sueño, esto se explica dentro del modelo conocido como la hipótesis de "Los dos procesos". El proceso "S", de sueño, propone que a mayor cantidad de vigilia, mejor calidad de sueño y que hay otro evento, el proceso "C" de circadiano, que tiene que ver con la hora del ciclo de 24 horas, en donde el sueño se concilia con mayor facilidad<sup>9</sup> (Figura 1).

Algunos de estos sistemas de neurotransmisión intervienen en mecanismos fisiológicos más generales, como la respuesta al estrés agudo, como es el caso de la norepinefrina, con una serie de conexiones con la amígdala temporal.<sup>10</sup> Otros intervienen en mecanismos cognitivos complejos como la atención, es decir, la focalización de un área determinada de la corteza cerebral, como es el caso de la dopamina.<sup>10</sup>

**Tabla 1**  
**Tipos de insomnio ICSD-2\***

Alteraciones de sueño por ajuste
Insomnio psicofisiológico
Insomnio paradójico
Insomnio debido a problemas psiquiátricos
Insomnio idiopático
Insomnio por higiene de sueño inadecuada
Insomnio por alteración conductual en la infancia
Insomnio debido al uso de sustancias
Insomnio debido problemas médicos
Insomnio orgánico no específico

\* ICSD-2 = International Classification of Sleep Disorders, 2a Edition.

**Tabla 2**  
**Mecanismos que intervienen en la vigilia**

Sitio	Neurotransmisor	Función	Farmacología
Núcleo Túbero Mamilar Hipotálamo posterior	Histamina	Mantenimiento tónico del despertar	Antihistamínico
Latero dorsal y tegmental pontino (LDT/ PPT)	Acetilcolina	Reacción de despertar. Activación del inicio y mantenimiento del sueño MOR	Anticolinérgicos, como la atropina
Rafe dorsal Área ventro lateral (VLPO)	Serotonina Dopamina	Vigilia tónica Vigilia atenta	Fluoxetina Cocaína aumenta liberación de dopamina
Hipotálamo lateral	Hipocretina/ Orexinas	Vigilia tónica, suprime sueño MOR	Desconocido

Algunas de las sustancias hipnóticas ejercen su acción mediante la inactivación o potenciación del efecto inhibitorio de ciertas vías neurales. Éste es el caso de las benzodiacepinas y otra serie de moléculas conocidas como no-benzodiacepinas, pero que en términos generales están modulando el receptor GABA-A, también conocido como el receptor GABA-benzodiacepina-ionóforo a cloro, el cual presenta modificaciones de tipo alostéricas, al ser ocupados los sitios de unión a benzodiacepinas, etanol, neuroesteroídes y picrotoxina (Figura 2).<sup>11</sup>

### MECANISMOS DE SUEÑO SIN MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS

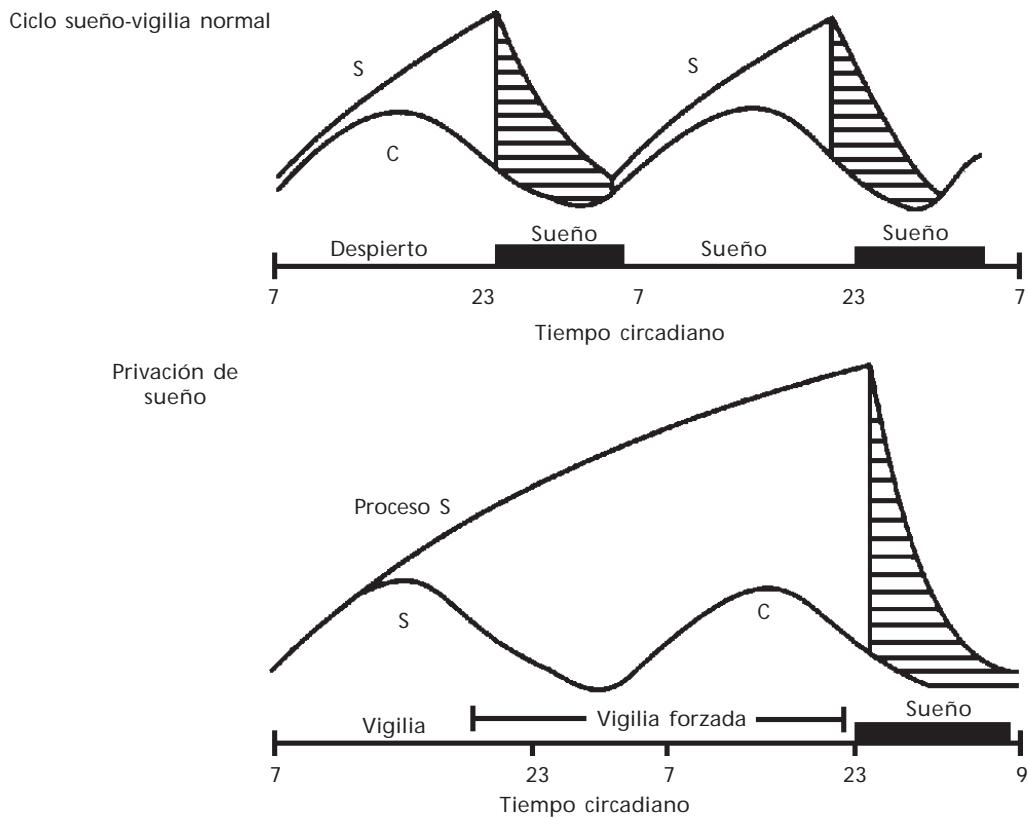
El sueño es un estado reversible y heterogéneo en cuanto a las fases o estadios que lo componen. En el ser humano son cinco estadios, que se agrupan en: sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR) y sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño No-MOR). Este último tiene una regulación que depende de los niveles de actividad en el periodo de vigilia, estadio que llevan a la baja del glucógeno cerebral y a la acumulación de adenosina. Esta sustancia parece ser uno de los neurotransmisores involucrados en el inicio del sueño No-MOR, al activar neuronas localizadas en la porción anterior del hipotálamo, en el núcleo ventral anterior preóptico (VLPO), el cual se conecta con las estructuras encargadas de la vigilia, mediante vías que funcionan con GABA, las cuales, literal-

mente apagan, mediante un mecanismo inhibitorio.<sup>12</sup> En la figura 3 se muestra esquemáticamente cómo sería este proceso, en donde el hipotálamo anterior tiene un papel relevante.<sup>13</sup>

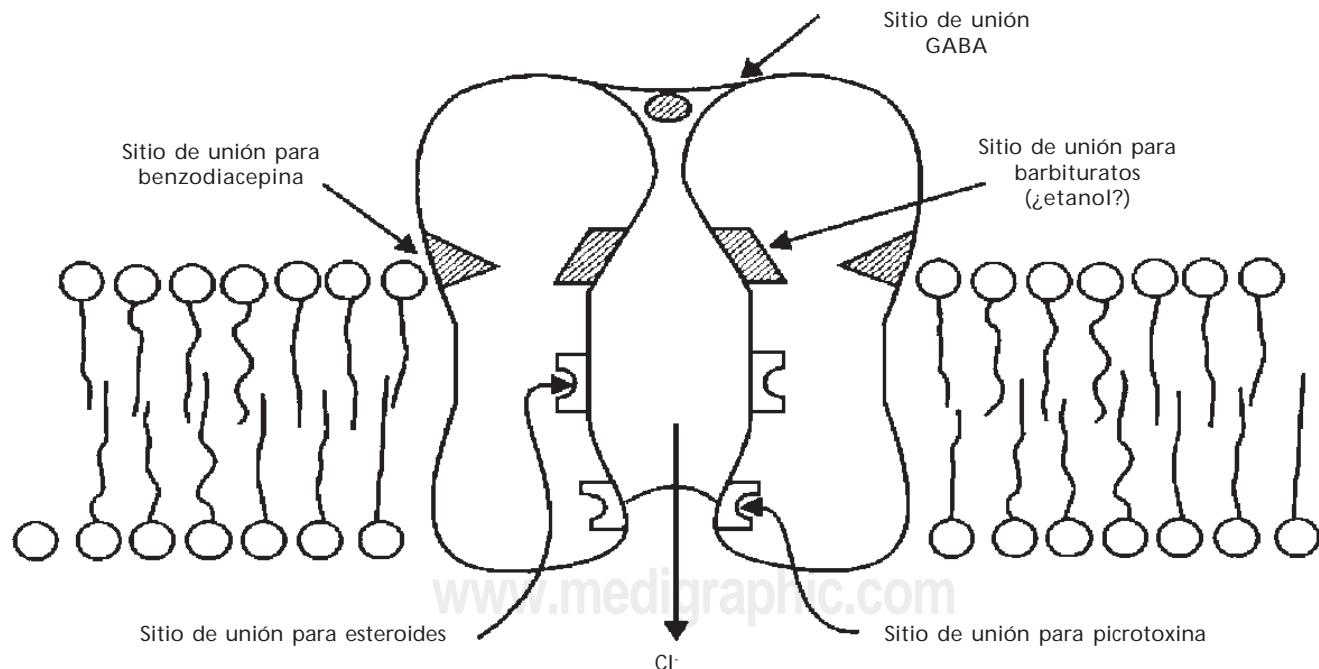
### ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LAS BENZODIACEPINAS

Los principales efectos farmacológicos de estas moléculas en el sueño son: reducir la latencia a sueño (tiempo para iniciar a dormir desde que se acuesta la persona); disminuir los despertares, aumentar el tiempo de sueño y mejorar la percepción de calidad de sueño,<sup>14</sup> en este metaanálisis, las benzodiacepinas y zolpidem, un compuesto del grupo no benzodiacepínico, fueron utilizados por dos semanas.

El perfil farmacológico de las benzodiacepinas en general es que son miorrelajantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas e hipnóticas;<sup>14</sup> sin embargo, algunas diferencias se dan en estas moléculas, cuyas capacidades o potencias para desempeñar cada uno de estos efectos es diferente. Las nuevas moléculas hipnóticas, tienen una mayor selectividad por el efecto hipnótico en el espectro de las acciones antes mencionadas para las benzodiacepinas, y no tienen la estructura típica de estas moléculas, por lo que agrupan dentro de la categoría de no-benzodiacepinas. Zolpidem, zopiclone, zaleplom y eszopiclone, pertenecen a este grupo.<sup>15</sup>



**Figura 1.** Modelo de los “dos procesos”. El proceso “S”, sostiene que algo se acumula durante el estar despierto y se gasta al dormir, si hay privación de sueño, el proceso “S” aumenta en intensidad, pero no en cantidad. El proceso circadiano “C” está relacionado con las horas del día en donde hay mayor propensión o facilidad para iniciar el sueño.<sup>9</sup>



**Figura 2.** Receptor GABA-A. El receptor GABA-A es un ejemplo de alosterismo positivo, ya que los agonistas de sitios como el de benzodiacepina y barbituratos, aumentan el tiempo y la frecuencia con la que el canal a cloro está abierto, y con esto crean un estado de hiperpolarización membranal.

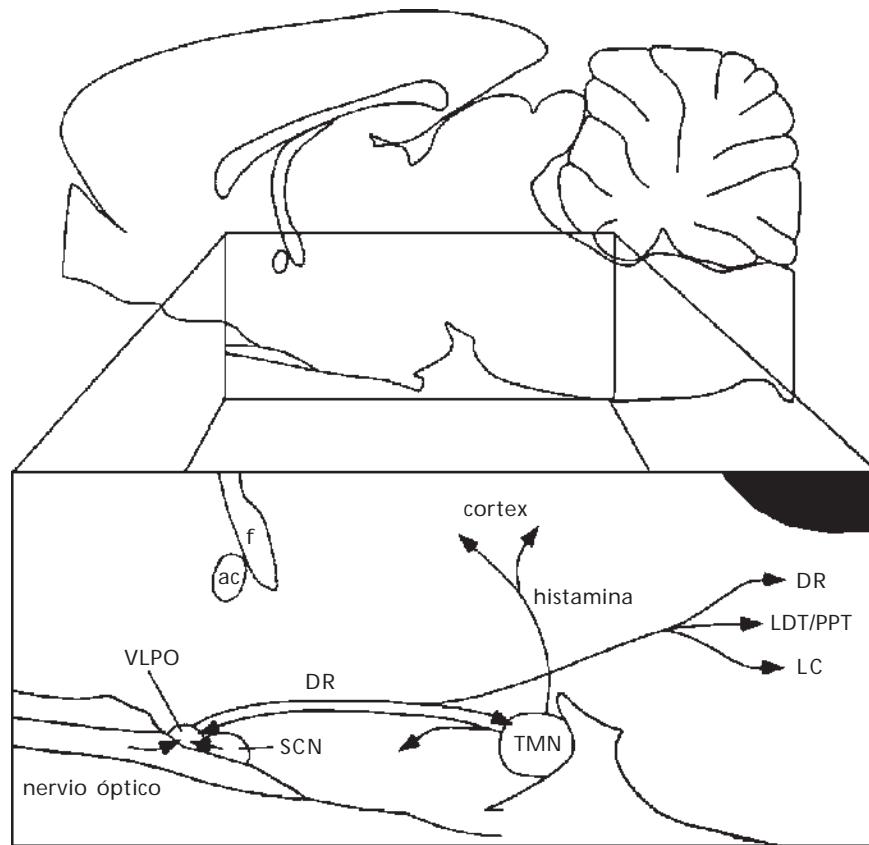
**Tabla 3**  
**Comparación de hipnóticos empleados para el insomnio**

Droga	Vida media	Ventajas/ Indicaciones	Desventajas
Triazolam (Halción)	Corta (2- 6 horas)	No sedación diurna	Insomnio de rebote
Zolpidem (Ambien, Stilnox, Noche)	Corta (1.5 a 2.5 horas)	No sedación diurna	No insomnio de rebote
Loracepam (Ativan)	Intermedia (6 a 8 horas)	Insomnio intermedio y terminal	Somnolencia residual y adicción
Fluracepam (Dalmane)	Larga (48 a 120 horas)	Retardo en insomnio de rebote	Sedación diurna, accidentes
Clonacepam (Rivotril, Criadex)	Larga (30-40 horas)	Retardo insomnio de rebote	Sedación diurna, accidentes
Flunitracepam (Rohypnol)	Larga (10.5-20 horas)	Retardo de insomnio de rebote	Adicción, sedación diurna, accidentes
Eszopiclone (Estorra)	Intermedia (5 a 7 horas)	No sedación diurna	
Zopiclona (Imovane)	Intermedio (5 a 6 horas)	No sedación diurna	
Zaloplon (Sonata)	Corta (1 hora)	No sedación diurna	
Tiagabina	Intermedia (7 a 9 horas)	No sedación diurna	

En la tabla 2 se muestran algunos de los compuestos que con más frecuencia se utilizan en el manejo del insomnio. Un aspecto importante en la posología es el tiempo con el cual con más frecuencia se presenta el insomnio. Éste puede ser inicial si se tarda el paciente más de 30 minutos en iniciar su sueño (latencia de sueño > a 30 minutos); intermedio (más de dos despertares en la noche con incapacidad para volverse a dormir en un tiempo de aproximadamente 20 minutos) e insomnio termina (despertarse por lo menos una hora antes de su hora acostumbrada, o la hora previa a la que solía hacerlo). También se puede considerar insomnio el caso de personas que perciben que su sueño es poco restaurador o superficial. El hipnótico se seleccionará con base en su vida media, tomando en cuenta que aquellos de vida media corta o ultracorta

son inductores de sueño, y los de vida intermedia están indicados en el insomnio intermedio o tardío (Tabla 3).<sup>15</sup>

Un concepto interesante que se ha desarrollado con algunos medicamentos de vida media corta, no-benzodiacepínicos, es el de tomar el hipnótico sólo cuando sea necesario, o “por razón necesaria”, siempre y cuando ésta no exceda más de cinco tomas por semana, y sin que se tenga más de una toma en un solo día. El insomnio crónico no es una condición continua, es decir, los pacientes presentan noches con mejor calidad de sueño y otras muy malas. El tratar de que estos insomnes sólo tomen el hipnótico cuando no puedan dormir es una estrategia que ha demostrado ser eficaz, evita la tolerancia farmacológica e impide el escalar las dosis recomendadas, con menos posibilidad de dependen-



**Figura 3.** Inhibición de áreas promotoras de vigilia por VLPO. Una serie de conexiones de tipo GABA, enlazan el VLPO del hipotálamo anterior con los núcleos o regiones que están señaladas, las cuales se involucran en la vigilia: TMN: núcleo túberomamilar (histamina); DR: Rafe Dorsal (Serotonina); LC: Locus Coeruleus (norepinefrina) y LDT/PPT: Lateral dorsall tegmental y Pedúnculo pontino tegental (colinérgicos).<sup>13</sup>

cia a este tipo de medicamentos, todo esto se ha evaluado en una serie de estudios abiertos y controlados.<sup>16-20</sup>

#### OTROS MEDICAMENTOS EN EL MANEJO DEL INSOMNIO

En la década de los años noventa, del siglo previo, se detectó un cambio importante, a la baja en la tendencia a prescribir benzodiacepinas, motivado por la posibilidad de dependencia y adicción a este tipo de medicamentos.<sup>18,21</sup> Esto motivó el empleo de antidepresivos con acción sedante. En la actualidad algunos de los más utilizados a ese respecto son la mirtacepina y la trazodona. La primera tiene un efecto antagonista sobre los receptores a histamina (H-1) y sobre los receptores a serotonina (5-HT<sub>2A</sub>), responsable de la sedación, y del aumento del sueño delta, respectivamente. Este efecto funciona mejor a dosis menores a los 15 mg/día, administrados por la noche. Si se aumenta la dosis de mirtazapina, entonces los efectos de liberación de serotonina y norepinefrina producirán un resultado opuesto a la sedación.<sup>22</sup> La trazodona es utilizada para efectos de

sustitución de benzodiacepinas; sin embargo, hay pocos estudios a largo plazo y se han encontrado datos de tolerancia a la larga.<sup>23</sup> Este tipo de medicamentos deberán de ser utilizados en caso de pacientes con depresión mayor, que estén recibiendo ya antidepresivos de otro tipo y en donde el insomnio persiste o se exacerba, ya que el empleo de benzodiacepinas, si bien puede ser útil, puede modificar la presentación clínica de la depresión.

El empleo de medicamentos de tipo antipsicóticos de los llamados atípicos (con menos efectos secundarios extrapiramidales), también se ha popularizado, sobre todo en pacientes con psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, alteración afectiva del tipo bipolar, en donde además del efecto terapéutico sobre el insomnio, se tiene una acción sobre la enfermedad de fondo. La olanzapina es una de estas sustancias antipsicóticas atípicas con este perfil. Tiene un efecto antagonista de los receptores a histamina (H-1), y serotonina (5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>). En estudios con pacientes esquizofrénicos, se ha reportado un efecto benéfico sobre el sueño, con un aumento del sueño delta.<sup>24,25</sup>

## CONCLUSIONES

El manejo farmacológico del insomnio descansa en un conocimiento de la fisiología del ciclo sueño-vigilia, del diagnóstico clínico del tipo de insomnio y de la farmacología de los diferentes medicamentos que se emplean hoy en día. El recurso farmacológico debe de estar acompañado de otros no farmacológicos, como son el seguir una serie de reglas de higiene de sueño, procedimientos de relajación y psicoterapia cognitiva conductual. Con una modalidad conocida como "locus de control", en donde se buscará que el paciente vuelva a hacer de su cama el sitio en donde duerme.

## REFERENCIAS

1. Billiard M, Bentley A. Is insomnia best categorized as a symptom or a disease? *Sleep Medicine* 2004; 5: S35-S40.
2. Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes consequences, and therapeutics: An overview. *Depression and Anxiety* 2003; 18: 163-76.
3. Daly JW, Fedholm BB. An atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 199-206.
4. National Institute of Health. Consensus Development Conference. Drugs and Insomnia: the use of medication to promote sleep. *JAMA* 1984; 251: 2410-14.
5. National Institute of Health. Consensus Development Conference. The treatment of sleep disorders of older people. *Sleep* 1991; 14: 169-77.
6. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andresky P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 411-18.
7. Moul D, Germain A, Cashmere DJ, Miewald JM, Buysse DJ. Sleep onset process abnormalities in primary insomnia. *Sleep* 2004; 27: 274.
8. Edinger JD, Means MK. Overview of insomnia: Definitions, epidemiology, differential diagnosis, and assessment. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: Elsevier Saundar; 2005, p. 702-13.
9. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 195-204.
10. Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull* 1994; 607-16.
11. Salin-Pascual RJ. *Bases bioquímicas y farmacológicas de la neuropsiquiatría*. 1st ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
12. Salin-Pascual RJ. Hypocretins and adenosine in the regulation of sleep. *Revista de Neurología* 2004; 39: 354-8.
13. Salin-Pascual RJ, Gerashchenko D, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ. Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: S21-S27.
14. Hollbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000; 162: 225-33.
15. Salin-Pascual RJ. Tratamiento de las alteraciones del sueño. In: Salin-Pascual RJ, editor. *Trastornos del Dormir*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000, p. 211-20.
16. Perlis ML, McCall W, Andrew K, Walsh JK. No evidence of tolerance with long-term non-nightly zolpidem administration in patients with primary insomnia. *Sleep* 2004; 27: 254.
17. Perlis ML, McCall W, Krystal A, Walsh JK. Non-nightly administration of zolpidein for treatment of primary insomnia does not lead to dose escalation. *Sleep* 2004; 27: 258-9.
18. Semler CN, Harvey AG. An investigation of monitoring for sleep-related threat in primary insomnia. *Behaviour Research and Therapy* 2004; 42: 1403-20.
19. Swainston Harrison T, Keating GM. Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. *CNS Drugs* 2005; 19: 65-89.
20. Walsh JK, Roth T, Randazzo A, Erman M, Jamieson A, Scharf M, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000; 23: 1087-96.
21. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 28-33.
22. Winokur A, DeMartinis NA3, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 64: 1224-9.
23. Mendelson W. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 469-76.
24. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Laurrabaquejo MR. Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 141-3.
25. Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, Rosas M, Brunner E. Low delta sleep predicted a good clinical response to olanzapine administration in schizophrenic patients. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 345-50.

