

HIPNÓTICOS

HERNÁN MARTÍNEZ GLATTLI

MÉDICO PSIQUIATRA. DOCENTE DE LA CÁTEDRA DE PSICOFARMACOLOGÍA. FACULTAD DE PSICOLOGÍA. UBA.

Los hipnóticos son fármacos que se utilizan cuando hay dificultades en el dormir que provocan un malestar o que interfieren con las actividades de la persona. Los trastornos del sueño son una de las causas más frecuentes por las que consultan los pacientes a los médicos clínicos y los hipnóticos son una de las medicaciones que más se prescriben.

El insomnio es un síntoma que puede presentar una alteración en la cantidad o en la calidad del sueño y puede depender de distintas causas:

1. Hábitos diurnos y condiciones ambientales
2. Enfermedades médicas (lesiones cerebrales, trastornos vasculares cerebrales, artritis reumatoidea, migraña, cáncer, encefalopatía hepática, insuficiencia renal crónica, fibromialgia, etc.)
3. Trastornos primarios del sueño (apnea del sueño, movimientos anormales durante el sueño, alteraciones del ritmo circadiano)
4. Trastornos psiquiátricos o psicológicos (depresión, ansiedad, manía, psicosis)
5. Medicaciones y otras sustancias que puedan alterar el sueño (anorexígenos, antidepresivos, beta-bloqueantes, estimulantes)

Una de las primeras evaluaciones que debemos hacer debe estar dirigida a saber si la situación ambiental y los hábitos del paciente son perjudiciales para poder dormir de manera adecuada. Hay algunas situaciones que dificultan el buen dormir y haciendo una buena higiene de ellas se puede ayudar mucho en algunos insomnios. Por ejemplo si duerme siestas durante el día, si se queda en la cama por muchas horas o si los horarios para dormirse y levantarse varían mucho; si consume alcohol, cafeína o tabaco antes de irse a la cama; si realiza ejercicios o actividades que lo exciten o que lo perturben emocionalmente o que le requieran alta concentración cerca del horario de dormir; si usa la cama para actividades no relacionadas con el dormir como mirar TV, leer, estudiar, comer, o actividades mentales (pensar, recordar, planificar, etc.) de las que no pueda abstraerse; si la cama es incómoda o la habitación no ayuda a conciliar el sueño (luminosa, fría, caliente, ruidosa, etc.).^a

Una de las clasificaciones del insomnio más adecuadas al accionar clínico es la que considera cuánto tiempo hace que apareció el problema. Así podemos hablar de la duración del insomnio:

1. Insomnio transitorio (pocas noches y episodios aislados)
2. Insomnio de corta duración (menor de 3 semanas)
3. Insomnio crónico (mayor de 3 semanas).

^a Modificado de los criterios de "Higiene inadecuada del sueño" de la American Sleep Disorders Association.

Además nos ocuparemos de saber qué tipo de dificultades presenta el paciente en el momento del dormir:

1. Si no puede dormir
2. Si tarda en quedarse dormido (**insomnio de conciliación**, donde el paciente tiene una latencia de más de 30 minutos desde que se dispone a dormir hasta que se queda dormido)
3. Si se despierta varias veces en la noche y le cuesta volver a quedarse dormido (**insomnio de mantenimiento o insomnio medio**)
4. Si se despierta a las pocas horas de haberse quedado dormido (**insomnio tardío**)
5. Si duerme las horas adecuadas pero sin sensación de haber tenido un descanso reparador (alteración cualitativa del sueño)

La clasificación del DSM-IV sobre trastornos del sueño, los divide en cuatro apartados según su posible etiología:

TRASTORNOS DEL SUEÑO. DSM-IV		
TRASTORNOS PRIMARIOS DEL SUEÑO	1) DISOMNIAS	TRASTORNOS DE CANTIDAD, CALIDAD Y HORARIO, COMO EL INSOMNIO PRIMARIO, LA HIPERSOMNIA PRIMARIA, LA NARCOLEPSIA, EL TRASTORNO DEL SUEÑO RELACIONADO CON LA RESPIRACIÓN Y EL TRASTORNO DEL RITMO CIRCADIANO
	2) PARASOMNIAS	ACONTECIMIENTOS O CONDUCTAS ANORMALES ASOCIADAS AL SUEÑO Y A SUS FASES O A LA TRANSICIÓN SUEÑO - VIGILIA. SE PRODUCEN ACTIVACIONES DE SISTEMAS FISIOLÓGICOS EN MOMENTOS INAPROPIADOS DEL CICLO SUEÑO - VIGILIA (SNA, SISTEMA MOTOR, PROCESOS COGNOSCITIVOS), COMO PESADILLAS, TERRORES NOCTURNOS Y SONAMBULISMO.
TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON OTRO TRASTORNO MENTAL	1) INSOMNIO (DEPRESIÓN, MANÍA) 2) HIPERSOMNIA (DELIRIUM)	
TRASTORNOS DEL SUEÑO DEBIDOS A UNA ENFERMEDAD MÉDICA	1) INSOMNIO 2) HIPERSOMNIA 3) PARASOMNIA 4) MIXTO	
TRASTORNOS DEL SUEÑO INDUCIDOS POR SUSTANCIAS	1) INSOMNIO 2) HIPERSOMNIA 3) PARASOMNIA 4) MIXTO	TODOS: DE INICIO EN INTOXICACIÓN O EN ABSTINENCIA

Vemos que en los cuatro apartados del Manual de la Asociación Americana de Psiquiatría se incluye el insomnio, y que se diferencian las distintas situaciones etiológicas que lo produce. Esto nos introduce en el tema de que en el tratamiento del paciente insomne debemos pensar en las causas del insomnio.

Tratamiento del Insomnio

Para el tratamiento del insomnio, primero debemos hacer un buen diagnóstico. Si la dificultad para dormir depende de otras alteraciones, estas deben ser corregidas o tratadas. Es importante tener en cuenta que el tratamiento del insomnio debe ser sobre todo etiopatogénico más que sintomático. Así, si el paciente presenta dolor, se tratará primeramente con analgésicos, y si tiene una depresión con antidepressivos. Esto no excluye la inclusión conjunta de una medicación que tenga como fin mejorar el sueño.

Además contamos con medidas inespecíficas y con medidas farmacológicas para el tratamiento del insomnio.

Las medidas inespecíficas tienden a corregir las situaciones relacionadas con los problemas de la higiene inadecuada del sueño que vimos más arriba. Estas medidas pueden ser, por ejemplo: modificar las condiciones ambientales (habitación confortable); establecer pautas del ritmo de sueño; modificar patrones que puedan activar la vigilia en momentos donde debería estar tranquilo para poder dormir (comidas, alcohol, ejercicios, actividades).

Por otro lado tenemos las medidas farmacológicas. Veremos que se utilizan en gran medida las benzodiazepinas, pero que también hay otras medicaciones que pueden ayudarnos a mejorar el sueño de los pacientes insomnes.

Utilización de Psicofármacos en el insomnio

Cuando pensamos en realizar un abordaje psicofarmacológico para tratar el insomnio de un paciente, debemos tener en cuenta qué esperamos del hipnótico. Quisiéramos que la medicación indujera un sueño lo más parecido al dormir fisiológico, y que lo realice de manera rápida. Que una vez ingerido, su absorción sea rápida. Que tenga una vida media óptima de acuerdo al tipo de insomnio que estemos tratando y que no tenga metabolitos activos que mantengan su efecto más allá de lo esperado, con lo cual no produzca efectos residuales. Que se una selectivamente a los receptores que medien el efecto hipnótico. Que no ocasione alteración de la memoria. Que no provoque depresión respiratoria ni letalidad en sobredosis. Que no tenga interacciones con depresores del sistema nervioso central, como por ejemplo el alcohol. Y que no desencadene tolerancia ni dependencia, ni insomnio de rebote. No disponemos de un hipnótico ideal que cumpla todos estos requisitos. Pero, con el cuidado en el manejo clínico, podemos, lograr los efectos que buscamos para ayudar al paciente sin que se pongan de manifiesto las características adversas de los fármacos que utilizamos. La recomendación habitual es no cronificar el uso de los hipnóticos, sino utilizarlos de manera temporaria, preferentemente cerca de 2 semanas, mientras se intenta solucionar la causa que da origen al insomnio. En caso de insomnio primario

crónico (insomnio sin causas ambientales, médicas o psiquiátricas), se suelen utilizar a más largo plazo.

Las drogas que veremos serán agrupadas de la siguiente manera:

1. Benzodiazepinas
2. Moléculas no benzodiazepínicas que actúan como agonistas sobre el receptor de benzodiazepinas
3. Otras moléculas utilizadas en el insomnio:
 - a. Antidepresivos
 - b. Antihistamínicos
 - c. Antipsicóticos
 - d. Melatonina

Benzodiazepinas

Estos fármacos son los más utilizados actualmente como hipnóticos. Presentan un bajo riesgo de letalidad en sobredosis y efectos adversos leves en dosis habituales.

Cuando debemos elegir una benzodiazepina para el tratamiento del insomnio, tenemos que tener en cuenta su velocidad de absorción en el organismo, lo que nos habla de su rapidez de acción, y su modo de distribuirse y de eliminarse, lo que indica su duración de acción^a. La cinética de las dosis de estos fármacos en el uso como hipnóticos, se asemeja a la que presentan las dosis únicas, siempre que no se produzcan fenómenos de acumulación de una dosis tras la otra.

La **absorción** en el tubo digestivo y el pasaje a la circulación de manera veloz está relacionada con un comienzo rápido de la acción hipnótica. Esto es así, ya que una vez que la molécula llega a la sangre, el pasaje hasta el SNC a través de la barrera hematoencefálica es rápido porque las benzodiazepinas son altamente liposolubles. Es necesaria una concentración de la droga en el plasma que sea suficiente como para producir un pico que sobrepase el umbral del sueño y provoque el adormecimiento. Se habla de absorción rápida en los hipnóticos si se realiza dentro de la primera hora de la administración de la droga. Si la absorción es lenta (mayor a 2 horas), la concentración puede no llegar al nivel deseado y producir o un leve adormecimiento o un efecto ansiolítico pero no hipnótico. Por esto es importante conocer el tiempo de absorción de las benzodiazepinas.

TIEMPO DE ABSORCIÓN DE LAS
BENZODIAZEPINAS HIPNÓTICAS
(LLEGADA AL PICO MÁXIMO, EN HORAS)

LOPRAZOLÁM (Dormonox®)	2 A 8 ½
FLUNITRAZEPÁM (Rohypnol®)	2 ½ A 3
MIDAZOLÁM (DORMICUM®)	½ A 1
FLURAZEPÁM (SOMLAN®)	1 A 2

^a Ver Hojas Clínicas de Salud Mental Nº 2. Abril 2005. Benzodiazepinas. Hernán Martínez Glattli. Pag: 29-34

Entonces, cuando buscamos un fármaco con características de inductor del sueño, vamos a poner énfasis en que la molécula tenga una absorción rápida. Si el pico máximo de concentración se alcanza lentamente por una absorción más lenta y se sostiene en el tiempo por varias horas, va a favorecer a las otras condiciones farmacocinéticas para que el sueño se mantenga más horas. Además vamos a tener en cuenta la **distribución** que va a tener por el resto del cuerpo la droga una vez absorbida, ya que al salir de la sangre hacia otros tejidos, disminuye su concentración en el plasma y por ende su posibilidad de tener efecto sobre el sistema nervioso central. Así, si la distribución hace que la droga disminuya su concentración en el plasma, aunque el pico producido por la rápida absorción sea rápido, el mantenimiento del efecto hipnótico va a ser corto. Por ejemplo, el midazolám que tiene un tiempo de acción corto es particularmente eficaz en el insomnio de conciliación y de la primera mitad de la noche. Como la concentración en la sangre cae rápidamente no va a presentar efectos residuales matinales. Esta característica sería favorable en un insomnio de conciliación pero no en un insomnio de mantenimiento. En un insomnio de mantenimiento vamos a necesitar que la fase de distribución sea lenta o lo más pequeña posible (dentro de lo amplia que es la distribución de las benzodiazepinas), así se mantiene por más tiempo una concentración mayor que la necesaria para producir el efecto hipnótico. Un ejemplo de las benzodiazepinas de tiempo de acción más prolongado, es el flunitrazepan. Este tipo de moléculas van a estar presentes en todo el ciclo del sueño. Esto produce una inducción adecuada del sueño y una concentración efectiva hasta el fin del ciclo del sueño. Estas medicaciones tienen mucha más posibilidad de producir efectos residuales por la mañana. Después de que se produzca la distribución hacia los tejidos, las benzodiazepinas van a volver a intentar mantener el equilibrio entre sus concentraciones en el plasma y los tejidos, saliendo desde estos hacia la sangre. Aquí se pone de manifiesto la **eliminación**: la droga vuelve al plasma, y a través de la biotransformación y la excreción renal va a ser eliminada. Si la eliminación es rápida, el efecto será más corto y no tenderá a presentar efectos residuales, pero sí pueden presentar insomnio de rebote en mayor medida que las de eliminación más lenta. En el caso de las drogas que tengan una larga vida media o metabolitos activos que permanezcan en el organismo por mucho tiempo, el efecto hipnótico será más largo y la tendencia a la acumulación con efectos residuales aumentará.

VEAMOS UN EJEMPLO DE LA DIFERENCIA QUE SE PRODUCE EN EL USO DE DOS BENZODIAZEPINAS COMO HIPNÓTICOS. EL MIDAZOLÁM (DORMICUM®), CON UN PICO MÁXIMO DE ABSORCIÓN DE ENTRE 30 MINUTOS Y UNA HORA Y CON UNA VIDA MEDIA DE 1 A 3 HORAS, Y EL FLUNITRAZEPÁM (ROHYPNOL®) CON UN PICO DE ABSORCIÓN DE 2 ½ A 3 HORAS Y UNA VIDA MEDIA DE ENTRE 10 Y 20 HORAS.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE BENZODIAZEPINAS		
DROGA	VIDA MEDIA	DIFERENCIAS CLÍNICAS
FLUNITRAZEPAM	10 A 20 HORAS (INTERMEDIA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ACUMULACIÓN CON DOSIS MÚLTIPLES 2. SEDACIÓN DIURNA 3. MENOR POSIBILIDAD DE PRODUCIR SÍNDROME DE ABSTINENCIA 4. GENERALMENTE NO PRODUCEN ANSIEDAD E INSOMNIO REBOTE
MIDAZOLAM	1 A 3 HORAS (ULTRACORTA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. NO SE ACUMULA 2. MENOR POSIBILIDAD DE SEDACIÓN DIURNA 3. MAYOR POSIBILIDAD DE PRODUCIR SÍNDROME DE ABSTINENCIA 4. PUEDEN PRODUCIR ANSIEDAD E INSOMNIO DE REBOTE

Moléculas no benzodiazepínicas que actúan como agonistas sobre el receptor de benzodiazepinas.

Son moléculas que presentan una latencia en la inducción hipnótica corta y una vida media de eliminación corta (entre 3 y 5 horas aproximadamente).

Su indicación es en insomnio de conciliación y de la primera mitad de la noche. Si bien generalmente la percepción del paciente al despertar es de haber descansado bien y no presentar somnolencia, a veces se produce un efecto residual.

Durante el efecto de la medicación se puede ver afectado el funcionamiento psicomotor y a veces causar amnesia anterógrada (de fijación).

No provocan miorelajación y no tienen efectos anticonvulsivantes.

Igual que las benzodiazepinas pueden producir efectos rebote o síntomas de abstinencia, pero es menor su incidencia, y más aún si no se los utiliza por un tiempo excesivo ni se los suspende de forma abrupta.

ZOPICLONA (Insomnium NF®; Cronus®) :

Dosis: 7.5 a 22.5 mg

Agonista GABA-A en cerebro y cerebelo (no en la periferia)

Efectos Adversos: predominan en SNC (mareos, aturdimiento, cefaleas) y aparato digestivo náuseas, vómitos, boca seca y amarga

ZOLPIDÉM (Somit®):

Vida media 2 a 3 horas

Agonista GABA-A en receptores BZ 1, por lo cual es hipnoselectivo

No inhibe la respuesta a la hipoxia como las benzodiazepinas

Efectos adversos: Astenia; náuseas y vómitos; cefaleas; temblores; sensación de ebriedad.

ZALEPLÓN (Hegón®; Hipnodem®):

Dosis: 10 mg.

Agonista GABA-A en receptores BZ 1, hipnoselectivo.

Es una molécula de comienzo de acción rápida y de corta duración del efecto. No produce sensación de abombamiento ("hang over") al despertar.

Efectos adversos: cefaleas leves, astenia, somnolencia y vértigos.

Otras moléculas utilizadas en el insomnio:

Hay otras medicaciones que se utilizan como hipnóticos sin ser esta su principal indicación. Se aprovecha la sedación que provocan, que pasa de ser un efecto adverso a ser un efecto terapéutico buscado. La acción farmacológica bloqueante del receptor histaminérgico H1 produce una importante sedación, la cual es aprovechado en drogas no hipnóticas para el tratamiento del insomnio.

Los antidepresivos:

Los antidepresivos tricíclicos utilizados son:

AMITRIPTILINA (Tryptanol®, Uxen®, Mutabón®) y TRIMIPRAMINA (Surmontil®).

Las dosis utilizadas como hipnóticos (desde 5 hasta 75 mg. por noche) son siempre más bajas que las dosis antidepresivas. En dosis hipnóticas, no suelen producir los efectos adversos de las dosis antidepresivas. (ver Antidepresivos en Hojas Clínicas de Salud Mental Nº 3), pero hay que tener en cuenta que son fuertemente anticolinérgicos y que pueden tener otros efectos secundarios cardiológicos.

Otros antidepresivos:

TRAZODONA (Taxagón®): En dosis antidepresivas (150 mg. hacia arriba y hasta 600 mg.) produce tanta hipotensión ortostática como Amitriptilina. Pero como hipnótico se da en bajas dosis. La dosis hipnótica es de aproximadamente 25 a 100 mg. Sus desventajas incluyen priapismo en hombres, hipotensión ortostática y posible exacerbación de la inestabilidad miocárdica, pero es mucho menos posible que aparezcan en dosis hipnóticas.

MIANSERINA (Lerivón®): Es un fuerte antagonista de los receptores H1 y de los alfa2 presináptico. Produce alta sedación en dosis bajas para el efecto antidepresivo: entre 7,5 y 30 mg.

MIRTAZAPINA (Remerón®): es un antidepresivo muy sedativo que es muy útil en las depresiones mayores con insomnio.

Los antihistamínicos:

DIFENHIDRAMINA (Benadryl®): en dosis de 50 a 200 mg. Produce sedación y sueño. Además de su efecto antihistamínico tiene probabilidad de producir efectos adversos anticolinérgicos, efecto que muchas veces no se tiene en cuenta en

pacientes ancianos, a los que se les facilita la aparición de confusión mental (Delirium). Además es frecuente la aparición de sedación diurna residual. PROMETAZINA (Fenergán®) entre 12,5 y 50 mg. Hay que tener también en cuenta sus efectos adversos anticolinérgicos, sobre todo en ancianos.

Los antipsicóticos:

Se suelen utilizar para vencer el insomnio en pacientes que presentan una psicosis o que están en una crisis maníaca. Sus dosis pueden ser muy amplias ya que estas van a depender de la situación de base que haya que controlar.

Clásicamente los más utilizados son la CLORPROMAZINA (Ampliatil®), en dosis que van desde los 12,5 mg. hasta los 50 mg.; la LEVOMEPRIMAZINA (Nozinán®), entre 2 y 50 mg. También son utilizadas la CLOTIAPINA (Etumina®) y la TIORIDAZINA (Meleril®).

Dentro de los antipsicóticos atípicos cuando se necesita que tengan potencial sedativo, se suelen utilizar la CLOZAPINA (Lapenax®) de la cual hay que recordar la necesidad de la farmacovigilancia por los efectos adversos en médula ósea; la OLANZAPINA (Zyprexa®) y la ZIPRASIDONA (Zeldox®).

La melatonina:

MELATONINA (Melatol) ®:

La melatonina es una hormona natural secretada por la glándula pineal o epífisis (glándula localizada en el centro del cerebro). La pineal posee la propiedad de regular los ritmos biológicos del sueño y la vigilia a partir de la percepción de la luz por medio de la retina. La melatonina tiene un ritmo diario que muestra una mayor concentración en los períodos de oscuridad, ya que es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz. Cuando aumenta la melatonina, el organismo se dispone a dormir.

La administración de melatonina tiene como finalidad la regulación del momento de la conciliación del sueño y la de mantener un ritmo adecuado del sueño y la vigilia. El tratamiento con melatonina tiene una latencia de aproximadamente 15 días para ejercer su efecto.

Indicaciones: desincronización del sueño por viajes transmeridianos ("Jet-lag") o trabajos en turnos distintos; por disminución de la secreción de la glándula pineal en el envejecimiento.

Dosis: de 3 a 6 mg. por la noche.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trastornos del sueño. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona. Editorial Masson. 1995
2. Mingote Adán, JC; Domínguez Ortega, L; Díaz Gállego, E. Trastornos del dormir y del soñar. Interconsulta psiquiátrica de Rojo Rodes, JE y Cirera Costa, E. Barcelona. Editorial Masson. 1997.

3. Arana,GW; Rosembaum,JF. Benzodiazepinas y otros ansiolíticos. Drogas Psiquiátricas. Cuarta Edición. Madrid. Marbán Libros. 2002.
4. Moizeszowicz,J. Psicofarmacología Psicodinámica IV. Volumen 2. Cap.5: Hipnóticos. Buenos Aires. Editorial Piados. 1998.
5. Blanco,M. El insomnio, una alarma en el ciclo vigilia-sueño. Buenos Aires Publicación del Laboratorio Roche. 2000.
6. Rojtenberg,SL. Insomnio, drogas hipnóforas y benzodiazepinas. Buenos Aires. Revista Vertex, Editorial Polemos. Septiembre 1997.
7. Weilburg,JB; Winkelman,JW. Sleep Disorders. Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. First Edition. Washington. American Psychiatric Press. 1996.