



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: USO Y ABUSO DE BENZODIAZEPINAS EN EL
TRATAMIENTO DEL INSOMNIO, ¿SON TOTALMENTE
NECESARIAS O EXISTEN ALTERNATIVAS?**

Autor: Paula García González

D.N.I.: 03930818A

Tutor: Felisa Repilado

Convocatoria: Junio 2015

RESUMEN

Debido al alarmante aumento de casos de insomnio en España este trabajo se ha centrado en la búsqueda bibliográfica de los tratamientos actuales del insomnio, así como de alternativas terapéuticas y nuevos fármacos, con el fin de proponer unas mejores pautas a seguir en el tratamiento de esta enfermedad. Con ello, se pretende una disminución del consumo de benzodiazepinas, fármaco con numerosos efectos secundarios que puede ocasionar otras patologías por el abuso del mismo a largo plazo. Para un adecuado tratamiento del insomnio hay que descartar posibles patologías concomitantes que puedan provocarlo. Es importante un correcto diagnóstico y caracterización del tipo de insomnio y su duración a la hora de elegir el mejor tratamiento. Siguiendo unas pautas de higiene del sueño y un tratamiento a base de fitoterapia, se reestablecería el sueño sin necesidad del uso de fármacos, o incluso ayudaría a la retirada gradual de los mismos. Si no fuese efectivo se podría recurrir a un antihistamínico durante un periodo de 1 a 3 semanas. Como última opción, y siempre bajo prescripción médica, se trataría al paciente con fármacos Z o benzodiazepinas, seleccionados en función de la velocidad de absorción y duración de la acción, y adecuándolos al tipo de insomnio. Además de los tratamientos prescritos hoy en día, se han desarrollado nuevas moléculas como los antagonistas de receptores de orexina, fármaco muy novedoso ya comercializado apenas hace un año. Por último, cabe destacar novedosas líneas de investigación en el desarrollo de fármacos, como son moléculas agonistas de adenosina.

Palabras Clave: Benzodiazepina, insomnio, tratamiento, hipnótico, fármaco

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El insomnio, del latín *insomnium*, es la incapacidad para conciliar el sueño o la presencia de continuos despertares en mitad de la noche. Este trastorno a menudo es transitorio e intermitente pero puede ser un síntoma de otras causas o patologías. Está constatado que a partir del quinto día de privación del sueño aparecen síntomas tales como alucinaciones, pérdida de memoria, psicosis, pudiendo llegar incluso a la muerte.

El sueño es contrario a la vigilia pero está íntimamente relacionado con ella, estableciéndose ciclos sueño-vigilia que siguen patrones circadianos asociados a la luz solar ⁽¹⁾. La duración del sueño depende de la edad, estado de salud y estado emocional entre otros factores; oscilando entre 4 y 12 horas y siendo lo normal 7-8 horas diarias. Se considera que el sueño ha sido bueno en calidad y cantidad cuando se pueden hacer las actividades diarias con normalidad ⁽²⁾.

Las fases del sueño se pueden clasificar en líneas generales en dos tipos: sueño REM o paradójico y sueño no REM. El sueño REM (*Rapid Eye Movements*) cursa con movimientos oculares rápidos, hay una alta actividad neuronal y está asociado con los sueños en sí. Mientras que el sueño no REM, cursa con ondas lentas y se subdivide en cuatro estadios (Imagen 1): el estadio 1 corresponde al sueño ligero o fase de adormecimiento (relajación de los músculos, respiración más lenta y con posibles mioclonías), el estadio 2 o sueño superficial es el de más duración suponiendo un 50% del tiempo total del sueño; y el estadio 3 y 4 es el sueño delta o sueño profundo y reparador, en el cual también se producen ensoñaciones ⁽²⁾. Nos acordamos de un 80% de los sueños, siendo los de la fase REM de tipo cinematográfico y en color, y los de la fase No REM de sueño profundo de tipo abstracto ⁽¹⁾.

El ciclo no REM- REM se repite de 4 a 6 veces en la noche ⁽²⁾. La fase de sueño REM dura 2 horas y la no REM 6 horas, cuando no hay ninguna alteración del sueño. Siendo más fácil despertar al sujeto en la fase de sueño REM que en la no REM ⁽¹⁾.

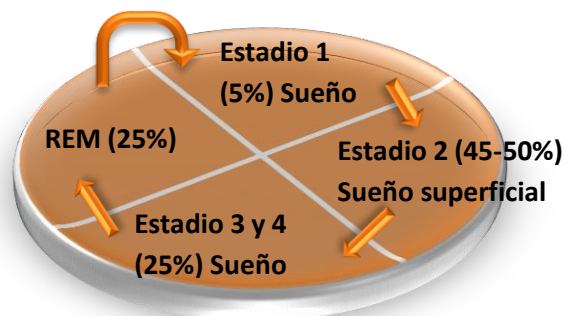


Imagen1. Porcentaje del tiempo total de sueño en las diferentes fases del ciclo no REM-REM.

En el sueño es importante tanto su calidad (sueño paradójico, ligero o profundo y reparador) como cantidad. Gastamos un tercio de nuestra vida en dormir. Por ello, tenemos que concienciarnos sobre la importancia que tiene descansar, para poder restablecer un equilibrio en las funciones metabólicas, fisiológicas y psicológicas del organismo, así como consolidar el aprendizaje y la memoria. Durante mucho tiempo se pensó que el sueño era necesario para poder reforzar las conexiones cerebrales. Sin embargo, una nueva hipótesis indica que el sueño debilita las conexiones sinápticas para poder recuperarse, consolidar lo aprendido y eliminar los datos inútiles durante la fase REM (de este modo los ancianos tienen menor fase REM y en el feto ocupa la mayor parte) ⁽³⁾.

El sueño restaura y mantiene no solo el sistema nervioso, sino todo el organismo. Durante el sueño se producen cambios en todos los sistemas que componen el organismo. Así, en el sueño REM tanto el latido cardíaco como la frecuencia respiratoria son irregulares, produciéndose taquicardias y bradicardias transitorias asociadas a los movimientos oculares rápidos. Además, aumenta la presión arterial compensando la hipotensión inicial. Estas irregularidades hacen que la fase REM sea una fase de riesgo cardiovascular potencial para los individuos con enfermedades coronarias o cerebrovasculares ⁽¹⁾.

También se presentan variaciones en la temperatura corporal. El sueño se produce cuando la temperatura corporal desciende, debido a que hay una redistribución del calor desde el interior a la periferia (vasodilatación de los vasos sanguíneos), con la consecuente pérdida de calor corporal a través de las partes distales de las extremidades. Por ello tomar un baño caliente 1,5 o 2 horas antes de dormir impide que el calor se disipe con lo que se retrasa el descenso de la temperatura y con ello la hora de dormir ⁽¹⁾. La estrecha relación entre la inducción del sueño y la reducción de la temperatura corporal se ve presente en la hibernación de algunas especies animales ⁽⁴⁾.

Ciertas situaciones como estados de estrés, ansiedad o malos hábitos y estilos de vida pueden originar trastornos del sueño, cansancio, e imposibilidad de concentración, limitando así nuestro día a día. Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) del 2009, *“el número medio de horas de sueño en la población española es de 7 horas y 46 minutos al día (incluyendo la siesta); el 10,1 % de la población tiene dificultad para conciliar el sueño, el 20,8% se despierta varias veces y el 14,8% se despierta*

demasiado pronto. Por regla general, las mujeres tienen mayores problemas de sueño”

⁽⁵⁾. Por ello ha aumentado el consumo de ciertas sustancias ansiolíticas, hipnóticas y relajantes, llegando incluso a un síndrome importante de dependencia física y psíquica de estas. Un estudio sobre la evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2011 presenta cifras alarmantes del aumento de consumo en España frente a otros países como Portugal, Italia y Francia; España presenta un incremento total de 34,3%, Portugal 24,0%, Italia 4,0% y Francia - 6,1%⁽⁶⁾.

OBJETIVOS

El abordaje de este tema comenzó debido al gran número de personas que acuden a la oficina de farmacia para retirar su tratamiento habitual del insomnio (demandando sus “pastillas para dormir”), que llevan adquiriendo meses o años. Por todo ello se quiere:

- Hacer una revisión bibliográfica de la etiología y tratamiento del insomnio con el fin de ordenar y agrupar los distintos fármacos disponibles y determinar que se debería usar en cada caso y durante cuánto tiempo.
- Proponer pautas de diagnóstico y tratamiento del insomnio, que deberían seguir el personal sanitario a la hora de diagnosticar y tratar a un paciente, con el fin de evitar la prescripción indiscriminada de una benzodiacepina u otro sedante, que son la mayoría de las prácticas que se siguen hoy en día.
- Además, destacar la importancia del farmacéutico a la hora de ayudar y aconsejar a las personas que padecen insomnio.
- Conocer en líneas generales nuevos fármacos comercializados recientemente y las posibles líneas de investigación futuras.

Con todo lo anterior se pretende, concienciar sobre el mal uso y abuso de la prescripción de este tipo de medicamentos sin hacer un estudio previo del paciente. La identificación de la causa del insomnio plantea posibles alternativas al consumo de estas sustancias a largo plazo, estableciendo tratamientos más dirigidos y personalizados a la patología del paciente.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de información del insomnio y su tratamiento con benzodiazepinas, consultando principalmente dos fuentes importantes como son la “*Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria*” y “*Medicina del sueño. Enfoque Multidisciplinario*”. Además, se ha contado con el apoyo del Colegio Oficial de Farmacéuticos a través de la información disponible en su página web y la campaña del uso racional de medicamentos.

Para la recopilación de temas novedosos y de actualidad, relacionados con tratamiento, se ha realizado una revisión sistemática de artículos mediante la consulta de bases de datos de importancia mundial tales como PubMed y Scielo, principalmente.

RESULTADOS

Para poder abordar el tratamiento del insomnio, hay que establecer una clasificación clara del mismo y en función de esta poder ver las pautas de tratamiento preferentes.

Hay diversas clasificaciones del insomnio que se van a agrupar en función de la etiología, duración o momento en el que se presente ⁽²⁾:

Según la etiología:

Insomnio primario: no está asociado a ningún factor ni externo ni interno que lo pueda causar. Es un tipo de insomnio crónico que se presenta desde niños y puede que haya más casos dentro de la misma familia.

Insomnio secundario o comórbido: causado por factores predisponentes tales como estrés o hábitos alimenticios, o causado por enfermedades o patologías.

Según la duración:

Transitorio: menos de 1 semana, siendo el más frecuente. Asociado a estrés, cambios de horario o causas ambientales.

De corta duración o agudo: de 1 a 4 semanas. Igual que el anterior pero los factores estresantes son más persistentes en el tiempo.

Crónico: más de 4 semanas, debido a causas intrínsecas del organismo como dolores, úlceras o asma. Otros tipos de insomnio crónico son la apnea nocturna y la

narcolepsia. Dentro de este se encontraría el insomnio primario, nombrado anteriormente, y que no es desencadenado por ninguna causa o factor predisponente.

Según como se presente (Imagen 2):

Insomnio de conciliación: dificultades a la hora de inducir el sueño. Producido en jóvenes por consumo de ciertas sustancias o trastornos psiquiátricos como ansiedad.

Insomnio de mantenimiento: las personas con este tipo de insomnio presentan continuos despertares. Causado por problemas psíquicos asociados a la edad.

Terminal o despertar precoz: no tienen dificultad en la primera conciliación del sueño, pero en sus despertares les cuesta volver a inducirlo.

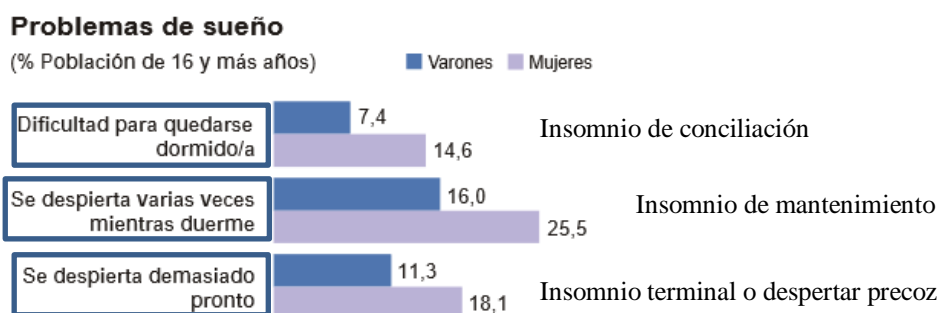


Imagen 2. Porcentaje de población española que padece algún tipo de insomnio. Boletín Informativo del Instituto Nacional de Estadística. 2/2009 (5).

Tratamiento

Para poder abordar el tratamiento primero habría que conocer que áreas cerebrales intervienen en el ciclo sueño-vigilia y cuales se potencian en cada caso.

Los grupos neuronales que controlan el ciclo sueño-vigilia están distribuidos en el tronco encefálico y en el diencefalo, donde liberan neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), galanina, histamina, serotonina, dopamina, noradrenalina y acetilcolina. Durante la vigilia están aumentadas las actividades noradrenérgicas, serotoninérgicas, histaminérgicas y colinérgicas, disminuyendo a medida que el sueño progresa y quedando únicamente la actividad colinérgica alta en el sueño REM. Los principales activadores del sueño son el GABA y la galanina y por acción contraria actúan las hipocretinas y orexinas en el despertar (Imagen 3).

Por lo tanto el sueño y la vigilia son dos estados antagónicos en el que intervienen diversos neurotransmisores y estructuras cerebrales ^(3 y 7).

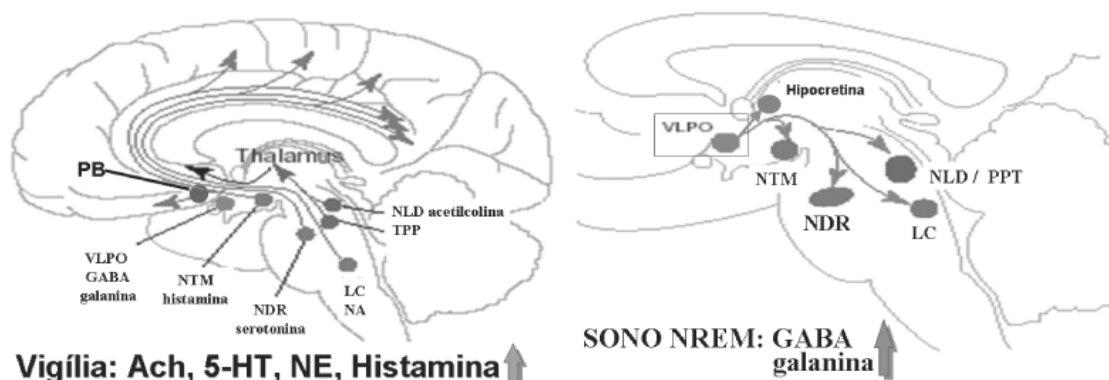


Imagen 3. Neurotransmisores implicados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Alóe F et al., 2005 (7).

El insomnio en ocasiones es debido a agentes exógenos o enfermedades concurrentes. El tratamiento con hipnóticos estaría aconsejado únicamente en insomnios transitorios o de corta duración y una vez que se hayan corregido estas posibles causas.

Por lo tanto en el tratamiento del insomnio habría que empezar por un diagnóstico de posibles patologías concomitantes (insomnio secundario), seguido de una higiene del sueño, alternativas fitoterapéuticas o algún antihistamínico de venta libre como la *dormidina*®; en caso de que esto no funcionase habría que recurrir a las benzodiacepinas en un tratamiento a corto plazo de tiempo, seguido posteriormente de un periodo de deshabitación de estas.

✚ Higiene del sueño

A lo largo del tiempo han aparecido nuevos estilos de vida, hábitos alimenticios, estrés y cambios de horarios. Con todo lo que esto conlleva, la gente no presta atención a la importancia de tener unos buenos hábitos de higiene del sueño, una buena educación y un cambio de conducta, que podrían reducir el número de pacientes/tratamientos innecesarios, evitando así el abuso de estas drogas.

La higiene del sueño viene englobada por las conductas individuales y el ambiente adecuado que favorezcan una buena conciliación del sueño, por lo que para empezar a tratar un caso de insomnio habría que aplicar las medidas detalladas en la Tabla 1.

Ambiente propicio
Dormitorio y cama solo deben usarse para dormir, no para leer, ver la televisión o comer.
Luz apagada
Silencio o ruidos blancos, que son ruidos monótonos.
La postura y el colchón son fundamentales
La temperatura, humedad y el olor del dormitorio son muy importantes.
En trabajos a turnos y viajes conviene iluminar el lugar del trabajo y dormir a oscuras
Conductas
Tener un horario fijo de acostarse y levantarse no variando más de 2 horas el horario habitual.
Siesta breve y no más de 30min.
Dieta: evitar bebidas estimulantes, no acostarse ni con el estómago lleno ni vacío.
La actividad física es recomendable, pero 3 o 4 horas antes de irse a dormir.
Evitar pensamientos y emociones negativas que hayan podido ocurrir durante el día.
Técnicas de relajación y de control de estrés indicadas por un profesional.

Tabla 1. Higiene del sueño. Adaptado de Velayos, J. L. (2009) (1) y Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. (2009) (2).

Alternativas: Preparados fitoterapéuticos

Dados los efectos secundarios que tienen los tratamientos farmacológicos, la fitoterapia puede ser una alternativa para el tratamiento del insomnio leve o moderado. A continuación se va a describir en líneas generales algunas de las plantas hipnóticas y relajantes usadas (Tabla 2); centrandó el tema en el insomnio ya que todas ellas tienen además numerosas aplicaciones.

<i>Amapola de california (Eschscholtzia californica Cham.)</i>
La parte usada de la planta es la sumidad florida que contiene alcaloides isoquinoleínicos (eschscholtzina) con cierta afinidad por el receptor de benzodiazepinas. Actúa en la fase de conciliación como analgésica, sedante (no narcótica) y antiespasmódica. Estudios de toxicidad aguda y crónica han permitido comprobar la inocuidad de la planta. Está contraindicada en el embarazo porque algunos de sus alcaloides pueden ser oxióticos y en la lactancia por pasar a leche materna. Además debe ser usada con precaución en pacientes con glaucoma.
<i>Pasiflora (pasiflora incarnata L.)</i>
Conocida como flor de la pasión. Se usan las partes aéreas de la planta por su actividad hipnótica y sedante, debido a la mezcla de flavonoides (luteolina, vitexina), alcaloides indólicos (harmano, harmalina y harmalol) y derivados de la γ -pirona. Mejora la calidad del sueño REM y no posee contraindicaciones, pero se debe tener precaución si se va a conducir.

<i>Valeriana (valeriana officinalis L.)</i>
Conocida como hierba de los gatos. Se usan los órganos internos (rizoma, raíz y estolones) por su actividad hipnótica y sedante, debido al aceite esencial (valerenal, valerenona y valerianol) e iridoides (valepotriatos inestables que se descomponen a aldehídos, los baldrinales). El mecanismo de acción de la valeriana no se conoce totalmente, pero el receptor de GABA es el principal implicado, aumentando la cantidad de ondas lentas en el sueño profundo (estadios 3 y 4 del sueño no- REM).
<i>Espino blanco (Crataegus spp.)</i>
La parte empleada son las sumidades floridas y en ocasiones los frutos. En Alemania se usa como medicamento de prescripción. Actúa frente al insomnio prolongando el tiempo del sueño, entre otras muchas aplicaciones. Buena tolerabilidad y baja incidencia de efectos adversos.
<i>Melisa (Melissa officinalis L.)</i>
La parte usada son las hojas por sus efectos sedantes que se atribuyen al aceite esencial (geranial, citronelal y limoneno), aunque hay pocos estudios y es de uso tradicional. Esta especie disminuye el periodo de latencia y prolonga la duración del sueño. Los mecanismos son poco conocidos, aunque podría estar implicada la inhibición de la GABA-transaminasa (evitando la degradación de GABA) y presenta una cierta afinidad por el receptor benzodiazepínico GABA _A . No se recomienda su uso en embarazadas.
<i>Tilo (Tilia cordata Mill.)</i>
En su uso tradicional se emplea las inflorescencias y las brácteas, atribuyendo su efecto inductor del sueño a unos componentes del aceite esencial. Su mecanismo podría estar relacionado con la transmisión del GABA, pero no se conoce de manera exacta. Por su contenido en mucílagos puede retrasar o disminuir la absorción de otros principios activos.

Tabla 2. Plantas medicinales hipnóticas y sedantes más utilizadas en oficina de farmacia. Investigación sobre fitoterapia (2008) (8); Arkopharma. Laboratorios farmacéuticos (2015) (9)

Por todo ello aunque son plantas medicinales, esto no quiere decir que sean inocuas y tienen que ser usadas bajo control del médico o farmacéutico. Se suelen usar de forma combinada para aprovechar los efectos de cada especie vegetal. En un estudio experimental, retrospectivo y no aleatorizado se comparó la eficacia del tratamiento del insomnio mediante higiene del sueño, técnicas de relajación y plantas medicinales (grupo de intervención, IG), frente al tratamiento con benzodiazepinas (grupo control, CG), en un total de 95 personas que habían sido diagnosticadas de insomnio del 2008 al 2010, 48 de ellas pertenecieron al grupo de intervención y 47 al grupo control. Se siguieron durante 18-24 meses, obteniéndose resultados fascinantes: el 17% de los pacientes IG no tuvieron insomnio frente al 5% de los pacientes del CG. Presentaban

insomnio severo el 13% de los pacientes CG y ninguno de los pacientes del IG. En el caso de los pacientes del grupo control, las benzodiazepinas más prescritas fueron alprazolam y lorazepam, y en el caso de los pacientes del grupo de intervención se administró valeriana y en 21% valeriana combinada con pasiflora. Las conclusiones halladas fueron que el uso de otras técnicas resulta eficaz para el tratamiento del insomnio reduciendo además los efectos secundarios y la dependencia de benzodiazepinas. ⁽¹⁰⁾

✚ Tratamiento farmacológico

Si no funcionan las medidas higiénicas ni la fitoterapia, hay que recurrir a benzodiazepinas u otros hipnóticos en tratamientos a corto plazo, consiguiendo una adaptación progresiva al sueño deseado.

A continuación se va a hacer una clasificación de los distintos tratamientos farmacológicos que hay disponibles actualmente en el mercado, siendo estos derivados de benzodiazepinas, fármacos relacionados con benzodiazepinas, agonistas del receptor de melatonina y otros hipnóticos y sedantes que corresponden a Especialidades Farmacéuticas Publicitarias (EFP).

- Derivados de benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se unen a un sitio específico en el receptor GABA A, que está localizado en el sistema límbico, aumentando la afinidad del GABA por su sitio de unión al receptor, y favoreciendo el paso de iones cloro que disminuyen el potencial al otro lado de la membrana (hiperpolarización) (Imagen 4). Ejercen así su efecto inhibitorio, hipnótico y ansiolítico en el sistema nervioso central ^(3 y 11).

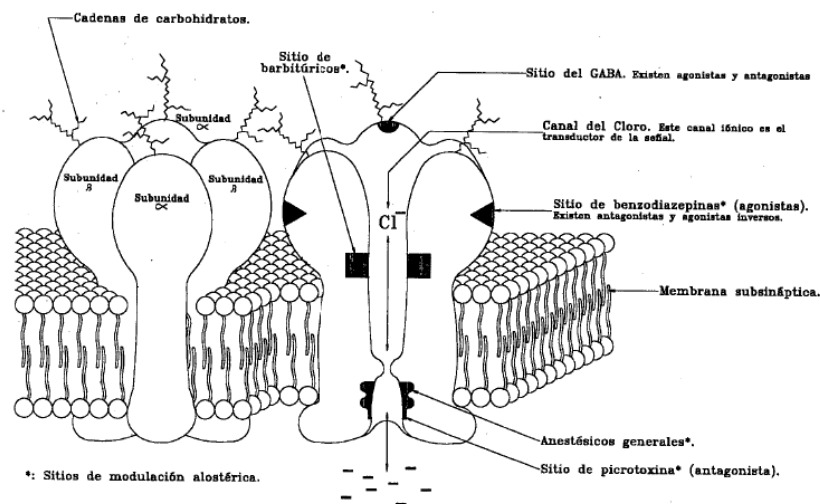


Imagen 4. Mecanismo de acción de benzodiazepinas a través de canales Gabaérgicos. Rayón Iglesias, M.P. (1997) (11).

Tanto los ansiolíticos como hipnóticos son depresores del sistema nervioso central, siendo muy difícil establecer una línea marcada entre terapia hipnótica y ansiolítica, ya que todas las benzodiazepinas tienen un mecanismo de acción similar actuando frente al receptor GABA. Nuevas investigaciones apuntan a diferentes subtipos de receptores GABA para el efecto sedante y ansiolítico, siendo el subtipo 1 responsable del efecto sedante y amnesia anterógrada y el subtipo 2 teniendo una actividad ansiolítica⁽¹²⁾.

Se emplea diferente posología en terapia ansiolítica con respecto a la hipnótica, usando menor dosis en la hipnótica. Las benzodiazepinas alteran la estructura del sueño, disminuyendo la fase 1 y anulando las fases 3 y 4, mientras que los antidepresivos reducen el sueño REM ⁽¹²⁾. Los criterios a la hora de seleccionar el tipo de benzodiazepina en el tratamiento del insomnio se seleccionan en función de la velocidad de absorción y la duración de la acción (Tabla 3), adaptándose ambas al tipo de insomnio que presente el paciente (Tabla 4 y 5).

La **velocidad de absorción** muy rápida interesa en insomnio de conciliación, ya que se alcanzan antes concentraciones terapéuticas en el cerebro.

Una velocidad de absorción más lenta estaría indicada en el insomnio de despertar precoz, ya que al retrasar la absorción se aumenta la duración de la acción.

Si la **duración de la acción** es demasiado corta puede ser insuficiente y si es muy larga puede ocasionar somnolencia diurna. Por lo que:

Las benzodiazepinas de semivida corta se deberían usar en insomnio de conciliación, induciendo el sueño y siendo eliminadas en un periodo corto de tiempo. Su uso no está recomendado por la frecuente aparición de un síndrome de retirada intenso.

Las benzodiazepinas de semivida media se usarían en insomnio de mantenimiento por su eliminación más tardía, ejerciendo su efecto más tiempo. Las de semivida larga no están recomendadas por sus efectos sedantes diurnos⁽¹²⁾.

Tipo	Fármaco	Absorción	Semivida(h)	Tmax	Marca comercial
ACCIÓN CORTA	Midazolam	Muy rápida	1-3h	30 min	<i>Dormicum®</i>
	Triazolam	Muy rápida	2-4h	2h	<i>Halcion®</i>
	Bentazepam	Rápida	3-4,5h	0,65-1,45 h	<i>Tiadipona®</i>
	Brotizolam	Rápida	5h	1h	<i>Sintonal®</i>
	Clotiazepam	Muy rápida	5-6h	0,5-1,5 h	<i>Distensan®</i>
	Loprazolam	Rápida	7-8h	1-2h	<i>Somnovit®</i>
	Oxazepam	Lenta	7-10h	2-3h	
	Lormetazepam	Muy rápida	10h	0,5h	<i>Noctamid®</i>
	Lorazepam	Lenta	12h	2h	<i>Orfidal®</i>
	Alprazolam	Muy rápida	11-13h	1-2h	<i>Trankimazin®</i>
ACCIÓN LARGA	Pinazepam	Muy rápida	15-17h		<i>Duna®</i>
	Bromazepam	Muy rápida	8-19h	1-4h	<i>Lexatin®</i>
	Clobazam	Lenta	20h	2h	<i>Noiafren®</i>
	Flunitrazepam	Muy rápida	15-24h	1h	
	Clordiazepoxido	Lenta	7-28h	2-4h	<i>Huberplex®</i>
	Nitrazepam	Rápida	25-30h	2h	
	Halazepam	Lenta	15-35h		
	Diazepam	Muy rápida	15-60h	30-90 min	<i>Valium®</i>
	Quazepam	Muy rápida	25-42h	2h	<i>Quiedorm®</i>
	Clorazepatodipotásico	Rápida	30-60h	1h	<i>Tranxilium®</i>
	Ketazolam	Lenta	50-100h	3h	<i>Sedotime®</i>
	Flurazepam	Muy rápida	51-100h	2,3h	<i>Dormodor®</i>

Tabla 3. Fármacos benzodiazepínicos de acción corta y acción larga. Adaptado de Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ciudad Real, 2007 (12). h horas, Tmax tiempo de acción máximo.

La duración del tratamiento del insomnio será desde unos días hasta dos semanas, con un plazo máximo cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento. En caso de tratamientos de larga duración se recomienda disminuir 1/8 de la dosis cada 15 días ⁽¹³⁾. La tolerancia de las benzodiazepinas puede aparecer después de 1-2 meses del comienzo del tratamiento, y la supresión origina un efecto rebote y un síndrome de abstinencia, siendo más probable que ocurra con benzodiazepinas de acción corta que con las de acción intermedia o larga ⁽¹⁾. En caso de sobredosis se administraría flumacénilo, antagonista específico del receptor de benzodiazepinas.

- Fármacos Z, relacionados con benzodiazepinas: zopiclona, zolpidem, zaleplón.

Este tipo de fármacos ejercen su acción en la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABAérgico por lo que solo ejercerán un potente efecto sedante, dejando al margen el efecto ansiolítico y disminuyendo los efectos secundarios ^(12 y 14). Por lo que serían muy buena opción para tratar cualquier tipo de insomnio (Tabla 4). En cuanto a la farmacocinética son similares a las benzodiazepinas pues son de inicio rápido y vida media corta.

Tipo de insomnio	Medicamento	Observaciones
Insomnio de conciliación (IR, SVC)	Triazolam(<i>Halcion</i> ®)	Relacionado con amnesia, pensamientos anormales y mayor síndrome de retirada
	Brotizolam(<i>Sintonal</i> ®)	
	Clotiazepam(<i>Distensan</i> ®)	
	Zopiclona(<i>Limovan</i> ®), <i>Datolan</i> ®)	Ansiolítico y relajante muscular. También en insomnio de mantenimiento y despertar precoz
	Zolpidem(<i>Stilnox</i> ®)	Riesgo de sonambulismo y somnolencia diurna. Menos alteraciones en la memoria que las BZD.
Insomnio de mantenimiento (SVM)	Loprazolam(<i>Somnovit</i> ®)	Inicio más lento y mayor vida media.
	Lormetazepam (<i>Noctamid</i> ®) (MR)	Más seguros en ancianos (ajustar dosis)
Insomnio despertar precoz (SVL)	Quazepam(<i>Quiedorm</i> ®)	Puede acumularse. Somnolencia y sedación diurna.
	Flurazepam(<i>Dormodor</i> ®)	
Insomnio + Ansiedad	Clorazepato potásico	

Tabla 4. Clasificación de fármacos benzodiazepínicos y fármacos Z en función del tipo de insomnio. Los cuadros destacados en salmón serían los de elección para el tipo de insomnio. Adaptación de Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS, 2014 (14). IR inicio rápido, SVC semivida corta (1-6h), SVM semivida media (6-12h), SVL semivida larga (12-100h), MR muy recomendado, BZD benzodiazepinas.

Insomnio transitorio (< 1 semana)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipnótico de acción corta ▪ De 1 a 3 noches
Insomnio de corta duración (<1- 4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medidas de higiene del sueño. ▪ Hipnótico de acción corta ▪ De 1 a 3 semanas
Insomnio crónico (>4 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medidas de higiene del sueño ▪ Hipnótico de acción intermedia-larga. ▪ Intervención de USM (Unidad de Salud Mental)

Tabla 5. Pautas a seguir por el personal sanitario según el número de semanas que lleva un paciente con insomnio. López-Ibor Aliño, J. J., & Valdés Miyar, M. (2004) (15).

- Agonistas del receptor de melatonina:

La melatonina es una hormona sintetizada a partir del triptófano por la glándula pineal, que a su vez se encuentra conectada con el hipotálamo y que capta información de los fotoreceptores de la retina. Esta es inhibida por la luz solar y secretada en oscuridad, regulando así el reloj biológico⁽³⁾.

Estudios indican que la toma de melatonina ayuda a la conciliación del sueño, pero tan solo difiriendo 12 minutos de la conciliación normal, no mejorando la eficiencia del sueño⁽¹⁶⁾. Por lo que la melatonina tiene una acción muy leve, habría que estar varios días de tratamiento hasta alcanzar una respuesta y no se conseguiría en todos los pacientes. Por lo tanto el uso de esta sustancia se limitaría al tipo de insomnio asociado a cambios horarios como el jet-lag. . El único aprobado para casos de insomnio primario es el ramelteon®, agonista de receptores de melatonina MT1 Y MT2⁽¹⁾.

- Otros hipnóticos y sedantes:

Doxilaminasuccinato: conocida comúnmente como *dormidina*® se comercializa en forma de comprimidos recubiertos de 12.5 o 25 mg. Aunque también existen otras marcas comerciales como *dormikern*®, *dormirel*®, *normodorm*®.

Difenhidramina clorhidrato conocido comercialmente como *Soñodor*®, es otro principio activo usado como hipnótico y sedante.

Ambos fármacos son antagonistas H1 que inhiben los efectos de la histamina, reduciendo el inicio del sueño e incrementando su profundidad y la duración. Además,

en combinación con otros fármacos se usan en resfriados, alergias y en el caso del doxilaminasuccinato junto con la vitamina B6 evita náuseas en embarazadas.

Por último, después de abordar el tratamiento farmacológico se ha visto la importancia de un correcto diagnóstico y caracterización del tipo de insomnio y su duración a la hora de seleccionar el tratamiento y/o fármaco adecuado. Las pautas de actuación en función del tipo de insomnio se recogen en la Tabla 5 ⁽¹⁵⁾.

- Avances en el tratamiento farmacológico

Hoy en día la principal línea de investigación y avance con respecto al tratamiento del insomnio está centrada en los antagonistas del receptor de orexinas. Las orexinas juegan un papel en la regulación de la homeostasis energética actuando tanto a nivel del metabolismo como en la regulación del sueño. El sueño y la alimentación son dos acciones competitivas, no pueden llevarse a cabo a la vez, y siguen patrones cíclicos ⁽¹⁾. El incremento de orexinas está asociado al ayuno, que a su vez produce una incapacidad para conciliar el sueño, aumentando la temperatura corporal y el gasto energético. De hecho hay estudios que prueban una relación entre el sueño de corta duración y la ganancia de peso, que se explica por una disfunción de orexina a nivel cerebral ⁽¹⁷⁾. El 13 de Agosto de 2014 se aprobó el Suvorexant (*Belsomra*®), hipnótico disponible ya en las farmacias de Estados Unidos. Es un antagonista dual de los **receptores de orexina** (OX1, OX2). Al inhibir la liberación de orexinas se alargaría el sueño en el tiempo ya que estas además actúan en el despertar, aunque también se ha visto que es eficaz en la inducción. Expertos aseguran que tienen las características deseadas de un tratamiento ideal para el insomnio crónico ya que se vería libre de los efectos adversos provocados por las benzodiazepinas ⁽¹⁸⁾.

- Futuras posibles líneas de investigación

Una rama importante como posible línea de investigación futura para el tratamiento del insomnio es el desarrollo de moléculas agonistas de receptores de adenosina. Como bien sabemos la cafeína es un estimulante a nivel central que antagoniza los receptores de adenosina, por lo que esto explica que se puedan desarrollar agonistas que actúen ejerciendo el efecto contrario a la cafeína. No hay disponibles fármacos ni patentes de estas moléculas para el uso concreto del tratamiento del insomnio, si bien, se ha estudiado la molécula N(6)-(3-methoxyl-4-hydroxybenzyl) adenosina ribosada (B2)

como agonista del receptor de adenosina A1 y A2A, teniendo efectos hipnóticos y sedativos ⁽¹⁹⁾.

Papel del farmacéutico

El farmacéutico como profesional sanitario no debe limitarse a dispensar una EFP, sino que debe indagar sobre el problema, y aconsejar la mejor medida para tratar el insomnio. Primero se debe conocer qué tipo de insomnio tiene el paciente (transitorio, corta duración o larga duración) para lo que es necesario disponer de algunos datos que pueden ser recogidos siguiendo el esquema de la Imagen 5 (basado en la Tabla 4). Una vez identificado el tipo de insomnio que padece el paciente, se le darán unas pautas y recomendaciones para un tratamiento efectivo y dirigido.

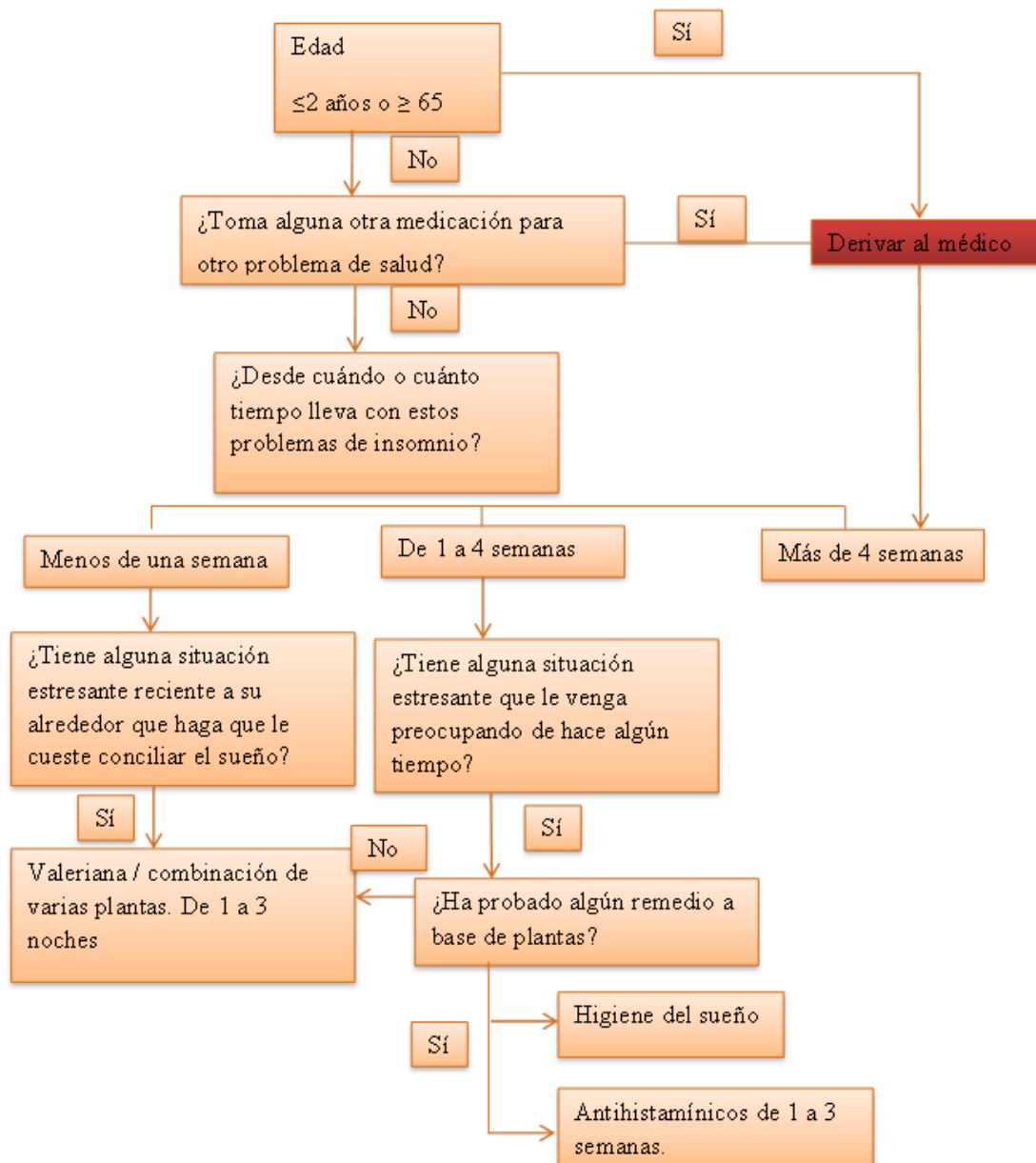


Imagen 5. Ejemplo de algoritmo a seguir en oficina de farmacia para una mejor atención farmacéutica al paciente con insomnio.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En los Siglos XX y XXI ha habido un desarrollo a nivel mundial de las tecnologías, con todo lo que ello implica: nuevos avances en industria, en la ciencia y nuevos conocimientos y progresos en el tratamiento de enfermedades, que han aumentado la calidad y la esperanza de vida. Pero todo esto también conlleva la adquisición de malos hábitos tales como desórdenes alimentarios o consumo de sustancias como alcohol o tabaco, debidos al estrés provocado por aumento de la jornada laboral o por la reducción de salarios como consecuencia de la crisis social y económica producida en los últimos años. A consecuencia de esto cabría destacar ciertas “patologías del siglo XXI” como la depresión, la ansiedad y el insomnio, viéndose alarmantemente aumentado este último.

Debido al aumento de estas patologías es difícil encontrar casos aislados de insomnio, siendo más frecuente su asociación con depresión o ansiedad, por lo que no sería adecuado tratar solo con un hipnótico si no que habría que combinar varias terapias.

En este trabajo nos hemos centrado en la terapia del insomnio, dejando las patologías mayores, como son la depresión y ansiedad, a diagnosticar y tratar exclusivamente por el médico. El farmacéutico hoy en día tiene un papel muy importante a la hora de ayudar al paciente con sus problemas de insomnio transitorio y de corta duración. Un paciente que realiza una consulta por primera vez en la oficina de farmacia por problemas de insomnio, debería seguir las siguientes pautas: 1. higiene del sueño, 2. Fitoterapia, 3. EFP. Se recomienda acudir al médico si el problema no se soluciona con las pautas anteriores. En este caso es aconsejable que el médico recete preferentemente Fármacos Z o en algunos casos benzodicepinas de semivida media, por el menor efecto rebote. Siguiendo este tratamiento a corto plazo (nunca superar las 4 semanas) se podría conseguir reestablecer una estructura equilibrada de sueño.

El insomnio debería ser un tema prioritario a la hora de ser tratado ya que a la larga podría ocasionar problemas de salud graves. Aunque queda una larga trayectoria en la investigación del sueño, los avances y estudios conseguidos han permitido hacer un tratamiento dirigido exclusivamente al insomnio, como por ejemplo los fármacos Z o las orexinas. También se han abierto nuevas líneas de investigación, quedando un largo camino para plantear posibles fármacos novedosos y exitosos en el tratamiento del insomnio, como los agonistas de adenosina. Por todo ello es importante continuar con la labor de investigación de dianas farmacológicas y terapias del insomnio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Velayos, J. L. (2009). *Medicina del Sueño. Enfoque multidisciplinario*. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana. p.197.
- 2 *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria*. (2009). Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación.
- 3 Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (14 de Marzo de 2013). Recuperado el 11 de Abril de 2015, de <http://www.cofalba.com/puntos/Punto%20Framacologico%2083%20Insomnio.pdf>
- 4 Andrew D. Krystal, I. B. (Septiembre de 2013). *The Relationship of Sleep with Temperature and Metabolic Rate in a Hibernating Primate*. Recuperado el Mayo de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3762832/>
- 5 Estadística, I. N. (2009). *Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística*. Recuperado el Marzo de 2015, de <http://www.ine.es/revistas/cifraine/0209.pdf>
- 6 Vicente Sánchez, M. P., Macías Sanint-Gerons, D., de la Fuente Honrubia, C., González Bermejo, D., Montero Corominas, D., & Catalá-López, F. (2000-2011). *Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011*. Recuperado el Marzo de 2015, de http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol87/vol87_3/RS873C_247.pdf
- 7 Alóe F.; Pinto de Azevedo A.; Hasan R. (Mayo 2005). “Mecanismos do ciclo sono-vigília”. *Rev. Bras. Psiquiatr. vol.27 suppl.1 Revista científica Scielo*.
- 8 Centro de investigación sobre fitoterapia. (2008). *Plantas medicinales para el insomnio*. Madrid: Complutense, Infito.
- 9 *Guía Práctica de Fitoterapia y Complementos Alimenticios. Plantas medicinales en tu Farmacia*. 20015. Madrid: Arkopharma. Laboratorios Farmacéuticos
- 10 Viniegra Domínguez MA, P. E. (2014). [An integral approach to insomnia in primary care: Non-pharmacological and phytotherapy measures compared to standard treatment.]. *Elsevier España, S.L.U.*, 8.

- 11 Rayón Iglesias, M^a Pilar. Tesis doctoral: Utilización de hipnóticos en España. Facultad de Farmacia. Departamento de Farmacología. Universidad Complutense de Madrid. 1997.
- 12 Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ciudad Real. (2007). *Campaña: "Tu descanso depende de todos". Campaña del uso racional de medicamentos (Benzodiazepinas)*. Recuperado el Marzo de 2015, de <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/tudescansodpende.aspx>
- 13 Villa Alcázar, L. (2014). *Medimecum 2014. Guía de terapia farmacológica. 19^a Edición*. Adis Internacional.
- 14 Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS, 2. (Octubre de 2014). Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. pág. 8.
- 15 López-Ibor Aliño, J. J., & Valdés Miyar, M. (2004). DSM-IV-TR. Atención Primaria. Barcelona: Masson.
- 16 *Medlineplus*. (Octubre de 2014). Recuperado el Abril de 2015, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/940.htm>
- 17 Nixon JP, M. V. (Marzo de 2015). Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. Recuperado el Mayo de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462194>
- 18 Foods and Drugs Administration. (13 de Agosto de 2014). Recuperado el Mayo de 2015, de <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm409964.htm>
- 19 Li M, K. R. (Febrero de 2014). *Sedative and hypnotic activity of N(6)-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl) adenine riboside (B2), an adenosine analog*. Recuperado en Mayo de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=adenosine+analog+insomnia>