

Tratamiento integral del insomnio en el adulto mayor

Federico Rebok¹, Federico Manuel Daray²

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 18, Nº 4, abril de 2014, págs. 30 a 321.

Introducción

El sueño es el proceso fisiológico vital a través del cual el organismo logra su restauración, homeostasis, termorregulación y conservación de la energía. Las alteraciones de este proceso fisiológico tienen una alta frecuencia en la población general y, en particular, en adultos mayores de 65 años⁽¹⁾.

La edad influye sobre el sueño afectando tanto la duración total como su arquitectura. El recién nacido tiene una mayor duración total de sueño (16 h diarias) en comparación con el adulto (7 a 8 h diarias) y, si bien en los adultos mayores no existen grandes modificaciones en la duración del sueño, sí se producen cambios marcados en su arquitectura (aumento de las fases 1 y 2 sueño No REM)⁽²⁾.

Los cambios en los patrones del sueño con la vejez, no son necesariamente provocados por el efecto de la edad *per se*, ya que estudios realizados en ancianos sanos han demost-

trado que no presentan mayores alteraciones en el sueño en comparación con el resto de los adultos; por lo que se piensa que la mayor prevalencia de trastornos del sueño en esta población se debe a que, con el correr de los años, aumenta la prevalencia de depresión, discapacidades físicas, enfermedades clínicas concomitantes y problemas familiares, ambientales y sociales, siendo éstas las que generan los trastornos del sueño y no el efecto de la edad⁽³⁾.

Dentro de los trastornos del sueño, el que se presenta con mayor frecuencia es el insomnio. Éste es definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM) en su versión IV-TR como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o la ausencia de un sueño reparador, que dura al menos un mes y que se acompaña de fatiga diurna, sensación de malestar personal significativo y deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad personal. Debe estar presente por lo menos tres veces por semana durante al menos un mes, y conduce a una preocupación exce-

1 Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Subrogante de Guardia, Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano". Investigador Asociado, Carrera del Investigador, GCBA.

2 Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Docente Autorizado, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Consultorios Externos, Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano". Investigador Asistente del CONICET.

siva del paciente, tanto durante el día como durante la noche, sobre el hecho de no dormir y sobre sus consecuencias⁽⁴⁾.

Las alteraciones en el sueño tienen importantes consecuencias en los adultos mayores ya que pueden desencadenar episodios depresivos, aumentar la frecuencia de caídas, empeorar el funcionamiento cognitivo (sobre todo la atención y la memoria), enlentecer las respuestas motoras y disminuir la calidad de vida⁽⁵⁾.

Epidemiología del insomnio en el adulto mayor

La prevalencia del insomnio en la población general oscila entre el 4 a 11%⁽⁶⁾; en ancianos, se estima que la prevalencia llega al 40% en mayores de 65 años⁽⁷⁾. Estudios epidemiológicos muestran que el 50% de los mayores de 65 años refieren algún tipo de problema al dormir⁽¹⁾. Las quejas más frecuentes son la dificultad para conciliar o mantener el sueño, la somnolencia diurna excesiva, el sueño no reparador o el despertar precoz⁽⁸⁾.

El sueño se modifica con la edad; la pregunta es cuándo y por qué se producen estos cambios. Hasta hace algunos años se aceptaba que los cambios en el sueño relacionados con la edad comenzaban a aparecer en la adultez temprana y progresaban en forma constante durante la vida adulta⁽⁹⁾. Luego de un extenso metaanálisis realizado por Ohayon y cols.⁽¹⁰⁾, empleando estudios que tenían medidas objetivas para la cuantificación de los ciclos del sueño, se pone en duda este concepto y se plantea que la mayor parte de los cambios observados en los patrones de sueño del adulto se producen entre la edad adulta temprana, comenzando a los 19 años y durando hasta los 60 años de edad, y que los cambios en la arquitectura del mismo dismi-

nuye sólo mínimamente desde los 60 a los 102 años de edad.

Fisiología del sueño

En general, un individuo demora 15 a 20 minutos en conciliar el sueño⁽¹¹⁾. El sueño se mide mediante el polisomnógrafo, que registra simultáneamente la actividad cerebral -electroencefalograma (EEG)-, los movimientos oculares -electrooculograma (EOG)- y el tono muscular -electromiograma (EMG)-. Los hallazgos en el EEG sirven para caracterizar las fases del sueño, al cual se lo suele dividir en 2 etapas⁽¹¹⁻¹²⁾:

1) Etapa sin movimientos oculares rápidos: es el llamado sueño NO REM (NREM, por su sigla en inglés "*nonrapid eye movement*"), el cual, a su vez, se divide en 4 fases (ver Tabla 1).

2) Etapa de movimientos oculares rápidos (REM). Es la que sigue al sueño NREM y durante la cual se producen cambios fisiológicos: variaciones en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, reducción hipercápnica del estímulo respiratorio, inhibición tónica del tono muscular esquelético, poiquilotermya relativa (sangre fría) y tumescencia peneana, todos cambios que acompañan a la presencia de movimientos oculares rápidos e irregulares⁽¹²⁾. Se observa una activación del EEG con atonía muscular. Constituye la etapa del sueño durante la cual, en caso de ser despertados, los pacientes recuerdan haber soñado. La evidencia sugiere que esta etapa del sueño podría ser fundamental para el aprendizaje, la consolidación de la memoria y el mantenimiento de la vida. Equivale al 20 a 25% del tiempo total de sueño.

En condiciones normales, el ciclo del sueño NREM-REM dura aproximadamente 1,5 a 2 h y se repite entre 4 y 5 veces a lo largo

de la noche. Con el transcurrir de cada ciclo, se hace más predominante la proporción del sueño REM⁽¹¹⁻¹²⁾.

El núcleo supraquiasmático es la estructura encargada de regular los ciclos sueño vigilia. Éste se encuentra ubicado en el hipotálamo, inmediatamente por arriba del quiasma óptico. Genera una señal que se va incrementando progresivamente durante las horas del día y alcanza su pico entre las 21:00 y 22:00 h y se disipa rápidamente luego del comienzo de la liberación nocturna de melatonina⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Los hipnóticos benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 del sueño NREM (sueño

de ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño NREM aumenta de manera significativa⁽¹⁵⁾. Los hipnóticos no benzodiazepínicos también incrementan la duración de la etapa 2 del sueño NREM; sin embargo, si bien producen una disminución del sueño de ondas lentas, ésta es menor al ser comparadas con las benzodiazepinas. Esto quiere decir que los hipnóticos benzodiazepínicos provocan un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4. En cambio, los hipnóticos no benzodiazepínicos tienen una mayor tendencia a respetar la arquitectura normal del sueño⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Fases en las que se divide al sueño NREM

Fase 1 ("sueño liviano")	Corresponde al 5% del tiempo total de sueño. Constituye la fase de transición entre la vigilia y el sueño.
Fase 2 ("sueño intermedio")	Corresponde al 45-55% del tiempo total de sueño. Constituye la fase de sueño superficial (ondas theta). Corresponde al 10-20% del tiempo total del sueño.
Fases 3 y 4 ("sueño profundo")	También se lo denomina "sueño de ondas lentas" (ondas delta). Esta fase tiene por función lograr el "sueño reparador", mantener la homeostasis sináptica y la consolidación de algunas formas de la memoria.

Cambios en el sueño observados en el adulto mayor

Cambios en la duración del sueño

Durante muchos años se consideró que la cantidad necesaria de horas de sueño diarias disminuía con la edad; sin embargo, estudios en adultos mayores han demostrado que, en promedio, éstos necesitan 7 h de sueño, lo que es equivalente a las horas de sueño necesarias en individuos jóvenes⁽⁷⁾. A pesar de esto, estudios epidemiológicos muestran que aproxi-

madamente el 50% de los adultos mayores tienen quejas acerca de perturbaciones significativas en el sueño⁽¹⁾. Una posible explicación para esto está dada por estudios que han encontrado que si bien las horas necesarias de sueño pueden no modificarse con la edad, la capacidad de obtener un sueño reparador sí declina a medida que se envejece. Son múltiples las causas que pueden explicar esto: la presencia de enfermedades médicas y/o psiquiátricas, los cambios propios del ciclo vital (jubilación, duelo, pérdida de contactos so-

ciales, etcétera), los cambios ambientales y la polifarmacia.

Al parecer, las dificultades en el sueño parecen deberse más a los factores relacionados a la vejez que al efecto de la edad *per se*.

Cambios en la arquitectura del sueño

Si bien la edad por sí misma no modifica el riesgo de padecer insomnio, se ha observado que modifica la arquitectura del sueño, observándose, por un lado, una disminución del total de la duración del sueño REM y de las fases 3 y 4 del sueño NREM y, por otro lado, un aumento de la duración de la fase 1 y la fase 2^(10, 16). Estos cambios en la arquitectura del sueño llevarían a menor calidad y eficiencia del sueño.

Hasta hace algunos años se aceptaba que estos cambios en el sueño comenzaban a aparecer en la adultez temprana y progresaban en forma constante durante la vida adulta⁽⁹⁾. Actualmente, y tal como adelantáramos *ut supra*, el extenso metaanálisis realizado por Ohayon y cols.⁽¹⁰⁾, empleando medidas objetivas para la cuantificación de los ciclos del sueño, pone en duda este concepto y plantea que la mayor parte de los cambios observados en los patrones de sueño del adulto se producen entre la edad adulta temprana, desde los 19 años hasta los 60 años, y que los cambios en la arquitectura del mismo disminuyen sólo mínimamente de los 60 a los 102 años de edad; todo lo cual plantea que estos cambios no son lineales sino asintóticos.

Cambios en los ritmos circadianos sueño-vigilia

Los ritmos circadianos constituyen el reloj biológico humano y regulan las funciones fisiológicas del organismo para que sigan un

ciclo regular que se repite aproximadamente cada 24 h.

En humanos, el ciclo sueño-vigilia está regulado por un por un marcapaso endógeno y por estímulos exógenos. El marcapaso endógeno es el núcleo supraquiasmático. Éste se encuentra ubicado en el hipotálamo, inmediatamente por arriba del quiasma óptico. Genera una señal que se va incrementando progresivamente durante las horas del día y alcanza su pico entre las 21:00 y las 22:00 h. y se disipa rápidamente luego del comienzo de la liberación nocturna de melatonina⁽¹³⁻¹⁴⁾. El estímulo exógeno más importante que regula el funcionamiento de este marcapaso es la luz.

En adultos mayores, los ritmos circadianos se vuelven pobres, desincronizados y pierden su amplitud. Esto se correlaciona con la disminución en los niveles de melatonina y el gradual deterioro en el funcionamiento de los núcleos supraquiasmáticos⁽¹⁶⁾. A su vez, estos pacientes también presentan un aumento en la frecuencia de despertares nocturnos y variaciones en las señales externas como la exposición a la luz solar, alteraciones en los horarios de las comidas, nicturia y disminución en la movilidad (lo que redundaría en menor actividad física).

Clasificación del Insomnio

Existen diferentes maneras de clasificar al insomnio: según su etiología, según su duración o según el momento de la noche en el que se presenta.

Clasificación del insomnio según su etiología

El insomnio es multifactorial y desde un punto de vista práctico se lo intenta categorizar en primario o secundario. El primario es aquel en que el insomnio constituye el único

síntoma que presenta el enfermo y se acompaña de un estado de hiperactivación o "hiperarousal". El insomnio secundario puede deberse a la coexistencia de un trastorno médico o psiquiátrico o interacciones farmacológicas o factores psicosociales o al consumo de sustancias legales o ilegales.

- Insomnio primario: constituye un diagnóstico de exclusión; cuando se ha descartado cualquier potencial causa de insomnio, éste pasa a clasificarse como primario. El insomnio primario se ha asociado a la presencia de estrés crónico, inadecuada higiene del sueño y a un modelo de insomnio aprendido⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Representa el 25% de todos los casos de insomnio crónico⁽¹⁹⁾.

- Insomnio secundario o comórbido: es aquel que se asocia a enfermedades médicas, alteraciones psiquiátricas, causas tóxicas o medicamentosas y a trastornos específicos del sueño (ver Tabla 2)^(17, 20).

Hoy se prefiere reemplazar el término "secundario" por el de "comórbido", ya que si el insomnio fuera "secundario" a un trastorno psiquiátrico, el tratamiento de este trastorno "primario" debería resolver el insomnio. Sin embargo, se ha visto que cuando la depresión coexiste con el insomnio, un tratamiento anti-depresivo exitoso muchas veces no resuelve la queja del insomnio.

Tabla 2. Etiología del Insomnio secundario o comórbido.

<p>Enfermedades médicas Cardíacas: angina, insuficiencia cardíaca congestiva Pulmonares: EPOC, asma Gastrointestinales: reflujo gastroesofágico Endócrinas: hipo/hipertiroidismo, diabetes, menopausia Neurológicas: demencias, Parkinson, ACV, migraña Urinarias: insuficiencia renal, nocturna Urológicas: hipertrofia benigna de próstata Dolor crónico</p>
<p>Enfermedades psiquiátricas Ansiedad y depresión (causas psiquiátricas más frecuentes) Manía Esquizofrenia Trastorno por abuso de sustancias</p>
<p>Causas tóxicas y medicamentosas Psicoestimulantes: cafeína, anfetaminas, metilfenidato, pemolina. Discontinuación de depresores del SNC: alcohol, hiposedantes. Fármacos: corticoides, hormonas tiroideas, teofilina, beta-bloqueantes, agonistas beta, levodopa, acatisia por antipsicóticos, alcohol, algunos antidepressivos (bupropión, ISRS, venlafaxina, IMAO).</p>
<p>Trastornos específicos del sueño Apnea del sueño Síndrome de las piernas inquietas Mioclono periódico nocturno Trastornos del ritmo circadiano</p>

Clasificación del insomnio según la duración

- Insomnio agudo: aquel que dura hasta 3 semanas. Suele ser el resultado de estresores emocionales, físicos o ambientales, o del *jet lag*.
- Insomnio crónico: aquel que afecta por lo menos 3 noches por semana durante al menos un mes. Puede prolongarse durante meses e incluso años. Se asocia a trastornos médicos o psiquiátricos comórbidos⁽²¹⁾.

Clasificación del insomnio según el momento de la noche en que se presenta

- Insomnio inicial o de conciliación: existe una marcada dificultad para quedarse dormido, mayormente relacionado con causas psicogénicas.
- Insomnio medio o de fragmentación: existen despertares nocturnos con dificultad para retomar el sueño.
- Insomnio terminal o por despertar precoz: existe un despertar a la madrugada sin posibilidad de volver a dormirse.
- Insomnio mixto: producto de la combinación de los anteriores.

Diagnóstico

Se debe realizar una correcta anamnesis y un exhaustivo examen físico en búsqueda de factores asociados al insomnio: hábitos de sueño, fármacos (drogas de prescripción y medicamentos de venta libre), consumo de alcohol, nicotina y cafeína, enfermedades comórbidas y ambiente de sueño.

Muchas veces la pareja o el cuidador pueden aportar datos de relevancia que el paciente ignore. También resulta útil la confección de un "diario del sueño" durante 1 o 2 semanas. En éste, el paciente debe anotar el horario en

que se acuesta, el número de despertares nocturnos, tiempo estimado en que tarda en dormirse, medicamentos utilizados, y sensación subjetiva acerca del sueño la mañana siguiente⁽²²⁾.

Factores asociados al insomnio crónico

Se cree que el insomnio es un trastorno del "*hiperarousal*" (hiperactivación). Los pacientes que padecen de insomnio presentarían un estado de excesivo *arousal* que interfiere con su capacidad para dormir⁽²³⁾.

Spielman y cols. desarrollaron un modelo práctico para explicar el desarrollo y cronificación del insomnio⁽²⁴⁾. Éste es conocido habitualmente como el modelo de las "3 P", por los factores asociados al insomnio: *predisponentes*, *precipitantes* y *perpetuantes*.

Factores predisponentes:

- La *edad* es un factor predisponente importante pero no necesariamente produce una alteración en el sueño por sí misma sino que más bien estos desarreglos suelen ser la consecuencia de la presencia de enfermedades clínicas concomitantes (a mayor edad, mayor el riesgo de la presencia de enfermedad médica comórbida). Es por esto que es sumamente importante tratar las quejas asociadas a la edad: dolor musculoesquelético, nocturia, enfermedad cardíaca o pulmonar, etcétera. (ver Tabla 3).

- La *personalidad de base* de estos individuos también contribuye al desarrollo del insomnio. Suelen ser pacientes ansiosos que se encuentran al pendiente de la cantidad y calidad del sueño que conseguirán así como el impacto que creen que tendrá el insomnio sobre su funcionamiento diurno.

- Entre los *trastornos psiquiátricos* que predisponen al desarrollo del insomnio se encuentran la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, y los numerosos trastornos psicóticos.

- Las *tendencias biológicas* también juegan un importante rol. El *hiperarousal* arriba mencionado puede constituir un factor predisponente.

Factores precipitantes:

- Cualquier *evento vital estresante* puede precipitar el insomnio. Existen individuos especialmente susceptibles en los cuales aún un pequeño estímulo puede desencadenar el trastorno en el sueño. Una gran cantidad de eventos pueden desencadenar insomnio: enfermedades personales o familiares, duelos, separaciones o divorcios, etcétera.

- Enfermedades médicas: artritis y otros dolores crónicos, prostatismo, angina de pecho, hipertiroidismo, síndrome del intestino irritable, etcétera.

- Enfermedades psiquiátricas: ansiedad, depresión, trastorno bipolar, etcétera.

Factores perpetuantes:

La presencia de insomnio genera una verdadera modificación en la conducta de los pacientes. Éstos pueden tratar de acostarse más temprano de lo habitual, no advirtiéndolo que dicho intento va a ser frustrado por el nivel de alerta aún vigente a esa hora.

Por otro lado, pueden recurrir a la siesta vespertina, la cual sólo generará un decremento de la inducción del sueño nocturno, interfiriendo entonces con la capacidad de conciliar el sueño.

De esta manera, se genera una asociación paradójica entre cama/dormitorio y el estado de *hiperarousal*. La cama y el dormitorio, que habitualmente se encuentran asociados al descanso, placer y relajación, pronto comienzan a asociarse a la activación, la ansiedad y el dolor.

Algunos pacientes pueden abusar del alcohol y de "pastillas para dormir", medidas todas que sólo continúan alterando la arquitectura normal del sueño.

Tratamiento integral del insomnio

El primer paso en la terapéutica del insomnio es la identificación de una posible causa subyacente que lo esté provocando. En caso de que así sea, dicha causa debe ser resuelta antes de considerar cualquier tipo de tratamiento para el insomnio⁽²⁵⁾.

Se pueden plantear dos tipos de terapéuticas que no son mutuamente excluyentes: el tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico.

Tratamiento no farmacológico

En éste se incluyen las medidas de higiene del sueño y los tratamientos conductuales. En la tabla 3 se enumeran 10 medidas utilizadas para la higiene del sueño.

Tabla 3. Diez medidas empleadas para la higiene del sueño^(22, 26)

- 1) Levantarse todos los días a la misma hora, no importa a qué hora se haya acostado la noche anterior.
- 2) Acostarse siempre a la misma hora.
- 3) Evite comidas copiosas cercanas a la hora de acostarse.
- 4) No realizar ejercicios antes de las 3 horas de acostarse.
- 5) Mantener el ambiente del dormitorio tranquilo y fresco (se deben minimizar el ruido, las luces y la temperatura excesiva).
- 6) No mirar el reloj de noche.
- 7) Evitar consumo de cafeína o nicotina en las 6 horas previas a acostarse.
- 8) No ingerir bebidas alcohólicas en las 4 horas previas a acostarse.
- 9) Evitar las siestas.
- 10) Sólo utilice la cama para dormir o mantener relaciones sexuales (no lea ni mire televisión acostado).

El tratamiento más efectivo para el insomnio es la terapia cognitivo conductual (TCC)⁽²⁷⁻²⁸⁾. El aspecto cognitivo de la terapia se centra en modificar creencias erróneas y disfuncionales acerca del sueño y el componente conductual tiende a cambiar los hábitos desadaptativos de sueño y a reducir la excitación autonómica. Los médicos no suelen estar entrenados en este tipo de terapias por lo que habitualmente no las utiliza, pero estos tratamientos producen beneficios seguros y duraderos a los pacientes con insomnio.

Dentro de las diferentes estrategias de la TCC las dos que presentan mayor eficacia son el control de estímulos y la restricción del sueño⁽²⁹⁾.

Control de estímulos: parte de la idea de que el insomnio se produce como una respuesta condicionada desadaptativa a la repetida asociación de los estímulos ambientales. La TCC busca reentrenar al paciente insomne a asociar la cama y el dormitorio con el rápido inicio del sueño. Se obtiene limitando las actividades incompatibles con el sueño (como comer, hablar y estar inquieto y dando vueltas

en la cama) que sirven como señales para permanecer despierto y siguiendo un horario sueño-vigilia coherente. Estas instrucciones de control de estímulos son efectivas en el tratamiento del insomnio de conciliación y del insomnio de mantenimiento y son las que tienen mayor evidencia científica de efectividad en el tratamiento del insomnio crónico^(2, 29).

Restricción de sueño: ésta consiste en restringir el tiempo que el paciente pasa en la cama sin dormir y tratan de asegurar un ciclo sueño-vigilia estable, basándose en que los que padecen insomnio tienden a alargar su permanencia en la cama. Previo al comienzo del empleo de esta técnica, se evalúa el tiempo total que la persona pasa en la cama y cuánto de este tiempo lo pasa dormida. Luego, se restringe el tiempo de permanencia en la cama a las horas reales de sueño. Con ello se induce un ligero déficit de sueño, lo que permite favorecer su inicio más rápido y mejorar su mantenimiento. A medida que mejora la eficiencia del sueño (la razón del tiempo dormido respecto al tiempo pasado en la cama), se aumenta la cantidad de tiempo en la cama, de

forma progresiva hasta que se logra que el paciente permanezca 7 horas en la cama o hasta que la eficiencia del sueño sea óptima. Además, los pacientes pueden desarrollar una anticipación condicionada de la alteración del sueño por un ciclo sueño-vigilia inestable. Esta conducta puede fomentar el estar dando vueltas en la cama y terror a tratar de dormir^(2, 29).

Otras técnicas que se pueden aplicar en estos pacientes son las técnicas de relajación. La mayoría de los pacientes con insomnio tienen altos niveles de excitación somática y cognitiva. Las técnicas de relajación ayudan a desactivar este sistema de excitación. Dentro de éstas se pueden mencionar la relajación muscular progresiva, la respiración abdominal y la visualización guiada de imágenes.

Tratamiento farmacológico

A lo largo de los años, numerosos fármacos han sido empleados para el tratamiento del insomnio en el adulto mayor, pero muchos de ellos no han demostrado su eficacia y existen serias dudas de que su uso no se asocie con riesgos para esta población⁽²⁷⁾.

Las principales estrategias farmacológicas están dadas por la acción sobre el sitio para benzodiazepinas del receptor los receptores GABA A tanto con hipnóticos benzodiazepínicos como con hipnóticos no benzodiazepínicos. En los últimos años se incorporó el empleo de fármacos que actúan sobre receptores melatoninérgicos. También hay que aclarar que, en muchas ocasiones, los pacientes emplean medicaciones de venta libre o sustancias como el alcohol sin control de los profesionales.

A continuación se describen los fármacos que cuentan con la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso en pacientes con insomnio y también se re-

visa la farmacología de otros agentes comúnmente utilizados para este cuadro.

Hay que tener en cuenta que en los adultos mayores se producen varias modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas por esto se recomienda seguir las siguientes pautas generales para la prescripción:

- Evitar la polifarmacia.
- Evitar fármacos que produzcan efectos adversos cognitivos.
- Investigar y tratar problemas médicos comórbidos.
- "*Start low, go slow*": comenzar con dosis bajas (25 al 50% de la dosis estándar para un adulto) e incrementarla lentamente mientras se monitorean los efectos adversos.
- Tener siempre presente que la población geronte es más sensible a ciertos efectos adversos como la sedación, hipotensión, efectos extrapiramidales y efectos anticolinérgicos.

Agonistas del receptor de benzodiazepinas

El ácido gamma-amino butírico (GABA, por su sigla en inglés) constituye el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC. Todos los hipnóticos aprobados hasta ahora por la FDA, excepto el ramelteón, ejercen sus efectos sobre la base de su acción farmacológica sobre el sitio benzodiazepínico del receptor GABA A.

Dos grupos de compuestos que están aprobados para el tratamiento del insomnio actúan como agonistas del receptor de benzodiazepinas (BZRA, por su sigla en inglés):

Hipnóticos benzodiazepínicos

De todas las benzodiazepinas disponibles, sólo 5 se encuentran aprobadas para su empleo como hipnóticos: flurazepam, quazepam, estazolam, temazepam y triazolam. Ninguna

de estas se comercializa actualmente en la Argentina (ver Tabla 4).

Las dos primeras (flurazepam y quazepam) presentan una vida media de eliminación muy larga (> 50 h), por lo que producen efecto resaca ("hangover") con el consiguiente impacto sobre el funcionamiento diurno del paciente. Su duración de acción es, además, de 8 a 10 h⁽²⁾. El estazolam y el temazepam son benzodiazepinas de vida media intermedia; sin embargo, ambas presentan una vida media mayor a 8 h y por tanto también pueden producir resaca y sedación diurna⁽²⁾. El triazolam es un hipnótico muy potente y eficaz, con una vida media y duración de acción breves⁽²⁾.

Si bien las benzodiazepinas han demostrado ser fármacos eficaces y seguros, su uso ha sido restringido al tratamiento a corto plazo del insomnio⁽²⁾.

Las benzodiazepinas pueden producir las siguientes reacciones adversas medicamentosas:

- Sedación, somnolencia, disminución de la capacidad de atención y concentración.
- Amnesia anterógrada: especialmente las benzodiazepinas de acción corta (especialmente el triazolam y midazolam).
- Incoordinación motora y ataxia: la relajación muscular, la disminución de la coordinación y la confusión pueden incrementar el riesgo de caídas y fracturas, especialmente en los ancianos.
- Reacciones paradójales: más frecuentes en niños, ancianos y personas con daño cerebral orgánico.
- Depresión respiratoria: excepcional durante la administración oral. Más frecuente cuando se utiliza una vía parenteral, o junto con otros fármacos depresores del SNC, pacientes ancianos, pacientes con alteraciones de la conciencia, pacientes con alteraciones

respiratorias o cuando se administra rápidamente la benzodiazepina por vía endovenosa.

Las benzodiazepinas deben ser utilizadas con precaución en pacientes con EPOC, enfermedad hepática, adicción a drogas, pacientes ancianos y pacientes que utilizan maquinaria que requiere un adecuado alerta y/o coordinación motora.

Se encuentran, asimismo, contraindicadas en la miastenia gravis y la apnea del sueño.

Hipnóticos no benzodiazepínicos

El término hipnóticos no benzodiazepínicos se emplea para referirse a un grupo farmacológico que tienen una estructura química diferente de la de las benzodiazepinas pero que, al igual que ellas, promueven el sueño por su acción agonista sobre el sitio benzodiazepínico del receptor GABA A.

Este grupo está representado actualmente por las popularmente conocidas "drogas Z": zolpidem, zaleplón, zopiclona y eszopiclona; todas ellas aprobadas por la FDA para el tratamiento del insomnio⁽²⁾.

A nivel farmacodinámico, los hipnóticos NO benzodiazepínicos se unen de manera selectiva a la subunidad α -1 del receptor GABA A. Esto los diferencia de las benzodiazepinas y explica porque sólo tienen acción hipnótica y carecen de acción relajante muscular, anticonvulsivante, amnésica y ansiolítica.

Como se explicó en el punto 3, los hipnóticos benzodiazepínicos provocan una disminución de la etapa 1 y una abolición de las etapas 3 y 4 del sueño NREM (sueño de ondas lentas), mientras que la etapa 2 del sueño NREM aumenta de manera significativa⁽¹⁵⁾. Los hipnóticos no benzodiazepínicos también incrementan la duración de la etapa 2 del sueño NREM; sin embargo, si bien producen una disminución del sueño de ondas lentas, ésta

Tabla 4. Farmacocinética de las benzodiazepinas aprobadas para su empleo como hipnóticos^(2, 30).

Fármaco (dosis)	Inicio de Acción	Vida Media (horas)	Duración (horas)	Comentarios	Indicaciones
Flurazepam (15-30 mg)	Rápido	Larga (47-100)	8-10	Efectos residuales diurnos	Insomnio de mantenimiento
Quazepam (7,5-15 mg)	Rápido	Larga (39-73)	8-10	Efectos residuales diurnos	Insomnio de mantenimiento
Estazolam (0,5-2 mg)	Rápido	Intermedia (10-24)	6-8	Efectos residuales diurnos	Insomnio de mantenimiento
Lorazepam* (0,5-4 mg)	Rápido	Intermedia (12-20)	?	Efectos residuales diurnos	Uso <i>off label</i>
Temazepam (7,5-15 mg)	Lento-Intermedio	Intermedia (9,5-12,5)	6-8	Efectos residuales diurnos	Insomnio de mantenimiento
Triazolam (0,125-0,25 mg)	Rápido	Corta (1,5-5,5)	3-4	Asociado a insomnio de rebote	Insomnio de conciliación

* No se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento del insomnio, pero está disponible en nuestro país.

es menor en comparación con las benzodiazepinas. Esto indica que los hipnóticos no benzodiazepínicos tienen una mayor tendencia a respetar la arquitectura normal del sueño⁽¹⁵⁾.

Los 5 agonistas no benzodiazepínicos presentan vidas medias cortas (ver Tabla 5), por lo que el efecto resaca no suele ser tan frecuente como se observa con las benzodiazepinas.

El **zaleplón** (10 mg/día) es una *pirazolo-pirimidina* que se une selectivamente a los receptores BZ₁. Tiene una vida media muy corta (aprox. 1 h), una duración de acción de 4 h, y resulta efectivo para el tratamiento del insomnio de conciliación. La comida retrasa su absorción, motivo por el cual se recomien-

da tomarlo con el estómago vacío. El zaleplón reduce el tiempo hasta el inicio del sueño pero no ha mostrado incrementar el tiempo total de sueño ni disminuir el número de despertares. Las comidas ricas en grasa pueden interferir con su absorción, demorando el tiempo que toma en alcanzar el pico plasmático y reduciendo la concentración máxima del compuesto⁽³⁰⁾.

Debido a su duración de acción de tan solo 4 h, el zaleplón es un fármaco que puede utilizarse en pacientes que presentan despertares nocturnos frecuentes, porque se lo puede tomar en medio de la noche sin producir posteriores alteraciones diurnas (uso *off-label*),

siempre y cuando se lo ingiera 4 h antes de la hora deseada de despertar⁽³¹⁾.

Es un fármaco seguro y bien tolerado. El principal efecto adverso reportado con el uso de esta droga es la aparición de cefaleas dosis-dependiente. También puede presentarse somnolencia diurna, mareos e incoordinación⁽³²⁾.

El **zolpidem** (10 mg/día) es una *imidazopiridina* que se une selectivamente a los receptores BZ₁. Tiene una vida media corta, de entre 1 y 2,5 h, y una duración de acción menor o igual a 8 h. Se ha mostrado eficaz en la conciliación del sueño, incrementando el tiempo total del mismo. El zolpidem está indicado en el tratamiento a corto plazo del insomnio de conciliación. A diferencia de las benzodiazepinas, el zolpidem tiene un efecto anticonvulsivante y miorelajante nulo o escaso^(30, 32-33).

El efecto hipnótico aparece a los 30 minutos, razón por la cual se recomienda tomarlo inmediatamente antes de acostarse ("bed time").

El zolpidem es un fármaco seguro y bien tolerado. Entre los principales efectos adversos se encuentran la presencia de cefaleas (reacción adversa más frecuente y dosis dependiente), somnolencia, trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor), mareos, confusión y caídas (en ancianos en dosis altas: 20 mg/día), y amnesia anterógrada. Se han reportado casos idiosincráticos de pesadillas nocturnas y algunos reportes de *delirium* y alucinaciones en dosis tóxicas^(30, 32).

La **zopiclona** (7,5 mg/día) es una *ciclopirrolona* que tiene vida media corta, de entre 3,5 y 6,5 h, eficaz en el tratamiento de insomnio de conciliación⁽³²⁾. Es un fármaco bien tolerado y seguro: no presenta reacciones ad-

versas medicamentosas de gravedad. Entre los efectos adversos que se presentan con la administración de esta droga se encuentran: sabor amargo, boca seca, dificultad para levantarse durante las mañanas, sedación diurna, alteraciones psicomotoras en las primeras horas de la mañana (menos marcadas que las que se presentan con benzodiazepinas de vida media larga). También puede producir amnesia anterógrada, pero este efecto es menos marcado que el observado con benzodiazepinas⁽³²⁾.

La acción hipnótica de la zopiclona aparece a los 30 minutos de ingerida, razón por la cual se la debe tomar inmediatamente antes de acostarse ("bed time").

La **eszopiclona** (2 mg/día) es una *pirrolopirazina* derivada de las ciclopirrolonas que tiene una vida media de aproximadamente 6 h, con una duración de acción más prolongada; y está aprobada para el tratamiento tanto del insomnio de conciliación como el de mantenimiento, incluso a largo plazo. Sin embargo, su vida media y duración de acción más largos incrementan el riesgo de sedación residual diurna. Por lo tanto, debería ser recetada sólo a pacientes que pasarán por lo menos ocho horas en cama⁽³⁰⁾.

Formas de liberación prolongada: hasta ahora, estos hipnóticos no benzodiazepínicos sólo se encontraban disponibles en formulaciones de liberación inmediata. La única forma de prolongar su acción hipnótica era seleccionar un fármaco con una vida media más larga o incrementar la dosis de la droga utilizada. En ambos casos se promovía una mayor sedación nocturna, pero se incrementa, a la vez, el riesgo de *hang over* diurno.

Es por esto que se ha desarrollado un zolpidem de liberación prolongada, que combina una liberación inmediata de la droga con una

Tabla 5. Farmacocinética de los hipnóticos no benzodiazepínicos.

Fármaco(dosis)	Dosis en ancianos	Selectividad	Inicio	Vida Media(horas)
		Por el receptor		
Zolpidem(5-10 mg)	5 mg	Rápido	2,5	BZ1
Zolpidem LP(6,25-12,5 mg)	6,25 mg	Rápido	Rápido 2,8	BZ1
Zaleplón(5-20 mg)	5 mg	Rápido	~ 1	BZ1
Zopiclona(3,75-7,5 mg)	3,75 mg	Rápido	3,5-6,5	BZ1
Eszopiclona(1-3 mg)	1 mg	Rápido	~ 6	BZ1 y BZ3

liberación prolongada de la misma para alcanzar los niveles plasmáticos iniciales y los picos séricos adecuados, manteniendo así los niveles plasmáticos altos por un lapso de tiempo mayor, y extendiendo así la duración de la eficacia de este fármaco. Es por ello que el zolpidem ER (*extended release*, "liberación prolongada", por su sigla en inglés) ha sido aprobado para el tratamiento del insomnio tanto de conciliación como el de mantenimiento. El zolpidem ER no se encuentra restringido a su uso a corto plazo.

A manera de conclusión, podríamos decir que los hipnóticos no benzodiazepínicos presentan una acción hipnótica comparable a la de las benzodiazepinas pero gracias a su especificidad y farmacocinética favorables, constituyen una alternativa válida al empleo de los viejos agentes⁽³²⁾. Todos las "drogas Z" presentan una vida media plasmática corta y una duración de acción limitada. Además, son compuestos que se unen preferentemente a los receptores ω_1 (efecto sedativo), mientras que las benzodiazepinas también interactúan con los receptores ω_2 (efectos adversos sobre la *performance* cognitiva y la memoria).

La cefalea suele ser el efecto adverso mayormente reportado con este grupo farmacológico. Son fármacos que producen una baja tasa de tolerancia o síndrome de discontinuación y el insomnio de rebote tras una discontinuación abrupta sólo se observa en raras ocasiones⁽³²⁾.

Agonistas del receptor de melatonina

El ramelteón es un agonista del receptor de melatonina y actualmente constituye el único fármaco de su tipo aprobado para el tratamiento del insomnio. Su actividad agonista sobre los receptores MT-1 y MT-2 ubicados en el núcleo supraquiasmático parece justificar sus efectos terapéuticos. No presenta actividad sobre el receptor GABA A, a diferencia de los compuestos mencionados anteriormente⁽³⁴⁾.

Se encuentra aprobado para el tratamiento del insomnio de conciliación. Se lo utiliza en una dosis de 8 mg/día, 30 minutos antes de acostarse y con el estómago vacío. Tiene una vida media de 1 a 2,6 h y parece tener un mínimo potencial de abuso. Su empleo no se encuentra restringido al corto plazo⁽³⁴⁾.

Entre los efectos adversos que se presentan con la administración de este fármaco se encuentran: somnolencia, fatiga, náusea, vértigos y exacerbación del insomnio.

Otros fármacos empleados para el tratamiento del insomnio en la práctica cotidiana

Antidepresivos

Aunque no se encuentran aprobados por la FDA, es común el empleo de antidepresivos para el tratamiento del insomnio primario. Pueden estar indicados en el insomnio asociado a depresión comórbida.

La *trazodona* (50 mg/día) es una triazolopiridina con propiedades sedativas que no se encuentra relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos ni con los IMAO. Inhibe débilmente la recaptación de 5-HT y NA, y bloquea los receptores 5-HT₂, α_1 y H₁.

Por su perfil sedativo (bloqueo H₁ y α_1), se la puede emplear en dosis bajas a la hora de acostarse. No se lo ha asociado con la aparición de tolerancia o síntomas de abstinencia. Sí se lo ha asociado con la presencia de efectos adversos tales como la hipotensión ortostática, arritmias y priapismo⁽³⁵⁾.

Sin embargo, un estudio que comparó la eficacia de la trazodona contra zolpidem y contra placebo, mostró que este antidepresivo, si bien puede ser útil como hipnótico a corto plazo en insomnio primario, parece ser menos potente que el zolpidem en la conciliación del sueño⁽²⁵⁾.

La *mirtazapina* (en dosis bajas, de 7,5 mg/día) es un antidepresivo dual que actúa bloqueando los receptores α_2 presinápticos, incrementando la liberación de NA. Pero además, al actuar sobre los receptores α_2 de las neuronas serotonérgicas, aumenta la liberación de 5-HT. Y al aumentar la liberación de NA, ésta actúa sobre los receptores α_1 incre-

mentando la frecuencia de descarga de las neuronas serotonérgicas. Por lo tanto, la mirtazapina genera un aumento de NA y 5-HT en la biofase. También bloquea los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃ y H₁.

Este fármaco ha demostrado ser superior que los ISRS para el tratamiento de la depresión asociada a insomnio y/o ansiedad severos⁽²⁶⁾.

Dentro de los efectos adversos a tener en cuenta se encuentran la sedación, mareo, sequedad de boca, constipación y aumento de peso.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos con propiedades sedativas como la difenhidramina y la hidroxici-na han sido tradicionalmente utilizados para el tratamiento del insomnio. Sin embargo, no se encuentran aprobadas por la FDA para su empleo para tal fin. Pueden producir sedación diurna, disminución de la función cognitiva e incluso *delirium*, siendo este último efecto junto con los efectos anticolinérgicos (retención urinaria, constipación, boca seca o síndrome confusional) particularmente preocupantes en población geronte⁽²⁷⁾. Lo mismo ocurre para otro antihistamínico muy empleado en nuestro medio como hipnótico, como es la prometazina.

Antipsicóticos

Muchos antipsicóticos clásicos fueron utilizados desde los años 60 para el tratamiento del insomnio tanto en pacientes psicóticos como en aquellos que abusaban de sustancias. Así se emplearon la clorpromazina, la levomepromazina, etc. Si bien se mostraron como fármacos seguros y con mínimo potencial de abuso, algunos de los pacientes desarrollaron alteraciones motoras (ejemplo, disquinesias tardías).

Hoy en día se suelen utilizar antipsicóticos atípicos tales como la quetiapina o la olanza-

pina, en dosis bajas, para promover el sueño de pacientes con y sin trastornos psiquiátricos. Este uso no se encuentra aprobado por la FDA, y se basa en el poder sedativo de estas drogas junto con su amplio perfil de seguridad. No existen, sin embargo, estudios que demuestren la eficacia de estos agentes en el tratamiento del insomnio⁽²⁷⁾, y como se sabe este grupo de drogas puede incrementar el riesgo de síndrome metabólico⁽³⁶⁾.

Compuestos de venta libre empleados como hipnóticos

Melatonina

La melatonina (o N-acetyl-5-metoxi-triptamina) es una hormona endógena producida por la glándula pineal, que es sintetizada y secretada solamente de noche. Regula los ritmos circadianos de sueño-vigilia. La melatonina media su acción a través de receptores melatoninérgicos MT1 y MT2. Los receptores MT1 son de alta afinidad y los MT2 son de baja afinidad.

Se ha demostrado que la secreción de melatonina disminuye con la edad por lo que sería uno de los posibles mediadores del insomnio en el anciano. Si bien ha demostrado que reduce los despertares nocturnos y mejora la eficiencia del sueño, no ha sido aprobada por la FDA para su uso en adultos mayores. La melatonina sintética se comercializa en nuestro medio como un fármaco de venta libre.

Valeriana

Durante muchos años se empleó la valeriana para la conciliación del sueño. Sin embargo, la evidencia actual muestra que no presenta beneficios al ser comparada con placebo. Por otro lado, se han reportado casos de hepatotoxicidad en pacientes que consumían productos herbales conteniendo valeriana⁽²⁷⁾.

Por todo esto, no se recomienda su uso en el tratamiento del insomnio en el adulto mayor.

Alcohol

Muchos pacientes insomnes utilizan el alcohol para conciliar el sueño. Sin embargo, el alcohol desarrolla rápidamente tolerancia y además produce una fragmentación del sueño nocturno tras la disminución del efecto sedativo inicial⁽²⁷⁾, con un mayor número de despertares. El excesivo consumo de alcohol genera los ya conocidos problemas clínicos por lo cual se vuelve una droga inapropiada para el tratamiento del insomnio.

Bibliografía

1. Foley, D.J., et al., *Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities*. Sleep, 1995. 18(6): p. 425-32.
2. Neikrug, A.B. and S. Ancoli-Israel, *Sleep disorders in the older adult - a mini-review*. Gerontology, 2010. 56(2): p. 181-9.
3. Floyd, J.A., et al., *Age-related changes in initiation and maintenance of sleep: a meta-analysis*. Res Nurs Health, 2000. 23(2): p. 106-17.
4. American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. 2000, Washington, DC: American Psychiatric Association.
5. Cooke, J.R. and S. Ancoli-Israel, *Sleep and its disorders in older adults*. Psychiatr Clin North Am, 2006. 29(4): p. 1077-93; abstract x-xi.
6. Bloom, H.G., et al., *Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons*. J Am Geriatr Soc, 2009. 57(5): p. 761-89.
7. Foley, D., et al., *Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey*. J Psychosom Res, 2004. 56(5): p. 497-502.
8. Krishnan, P. and P. Hawranik, *Diagnosis and management of geriatric insomnia: a guide for nurse practitioners*. J Am Acad Nurse Pract, 2008. 20(12): p. 590-9.
9. Roffwarg, H.P., J.N. Muzio, and W.C. Dement, *Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle*. Science, 1966. 152(3722): p. 604-19.

10. Ohayon, M.M., et al., *Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan*. *Sleep*, 2004. 27(7): p. 1255-73.
11. Stevens, S., C.L. Comella, and A.S. Walters, *Sleep and wakefulness. Textbook of clinical neurology*. 2nd ed, ed. C.G. Goetz. 2003, Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 19-30.
12. Kaplan, H.I. and B.J. Sadock, *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 9 ed. 2009: Lippincott Williams and Wilkins.
13. Dijk, D.J., et al., *Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans*. *J Physiol*, 1997. 505 (Pt 3): p. 851-8.
14. Shochat, T., R. Luboshitzky, and P. Lavie, *Nocturnal melatonin onset is phase locked to the primary sleep gate*. *Am J Physiol*, 1997. 273(1 Pt 2): p. R364-70.
15. Parrino, L. and M.G. Terzano, *Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review*. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996. 126(1): p. 1-16.
16. Fetveit, A., *Late-life insomnia: a review*. *Geriatr Gerontol Int*, 2009. 9(3): p. 220-34.
17. Crowley, K., *Sleep and sleep disorders in older adults*. *Neuropsychol Rev*, 2011. 21(1): p. 41-53.
18. Hauri, P.J. and M.S. Esther, *Insomnia*. *Mayo Clin Proc*, 1990. 65(6): p. 869-82.
19. Krystal, A.D., *Insomnia in women*. *Clin Cornerstone*, 2003. 5(3): p. 41-50.
20. Benca, R.M., *Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review*. *Psychiatr Serv*, 2005. 56(3): p. 332-43.
21. *Insomnia: assessment and management in primary care. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Insomnia*. *Am Fam Physician*, 1999. 59(11): p. 3029-38.
22. Morin, C.M., et al., *Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review*. *Sleep*, 1999. 22(8): p. 1134-56.
23. Erman, M.K., *The Black Book of Insomnia*. 2009, New York: MBL Communications.
24. Spielman, A.J., L.S. Caruso, and P.B. Glovinsky, *A behavioral perspective on insomnia treatment*. *Psychiatr Clin North Am*, 1987. 10(4): p. 541-53.
25. Zammit, G.K., et al., *Quality of life in people with insomnia*. *Sleep*, 1999. 22 Suppl 2: p. S379-85.
26. Chesson, A.L., Jr., et al., *Practice parameters for the nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine*. *Sleep*, 1999. 22(8): p. 1128-33.
27. *National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005*. *Sleep*, 2005. 28(9): p. 1049-57.
28. Morin, C.M., et al., *Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 1999. 281(11): p. 991-9.
29. Roepke, S.K. and S. Ancoli-Israel, *Sleep disorders in the elderly*. *Indian J Med Res*, 2010. 131: p. 302-10.
30. Bhat, A., F. Shafi, and A.A. El Solh, *Pharmacotherapy of insomnia*. *Expert Opin Pharmacother*, 2008. 9(3): p. 351-62.
31. Walsh, J.K., et al., *Lack of residual sedation following middle-of-the-night zaleplon administration in sleep maintenance insomnia*. *Clin Neuropharmacol*, 2000. 23(1): p. 17-21.
32. Terzano, M.G., et al., *New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon*. *Drug Saf*, 2003. 26(4): p. 261-82.
33. Salva, P. and J. Costa, *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications*. *Clin Pharmacokinet*, 1995. 29(3): p. 142-53.
34. Kato, K., et al., *Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist*. *Neuropharmacology*, 2005. 48(2): p. 301-10.
35. Haria, M., A. Fitton, and D. McTavish, *Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders*. *Drugs Aging*, 1994. 4(4): p. 331-55.
36. Guo, J.J., et al., *Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study*. *J Clin Psychiatry*, 2006. 67(7): p. 1055-61.