

Aspectos farmacológicos del insomnio

A. J. Brugger* / J. C. Gil-Sánchez* / P. Conesa*

Introducción

El insomnio, desde un punto subjetivo, se puede definir como la insatisfacción que tiene el paciente con respecto a la cantidad o calidad de su sueño; como existe una tendencia por parte del insomne a sobrevalorar el tiempo que tarda en dormirse (latencia) y a subestimar el tiempo que permanece dormido²⁹, establecen unos criterios más objetivos, definiendo como insomnes a los pacientes que por lo menos tardan en dormirse más de 45 minutos durante cuatro días a la semana, que no pueden mantener el sueño, durmiendo menos de seis horas o que se despiertan más de cinco veces por noche.

Las personas que sufren insomnio viven angustiadas y buscan afanosamente un remedio, un fármaco maravilloso, que actúe sobre su sueño como si se tratara de un interruptor que conecte el sueño y la vigilia a voluntad del paciente. Los hipnóticos son fármacos eficaces y útiles, pero pueden desarrollar tolerancia y dependencia, por otro lado, el insomnio es un síntoma que acompaña a distintas enfermedades y consumo de fármacos, es necesario por tanto, establecer un diagnóstico correcto de la etiología del insomnio para proceder a su tratamiento eficaz sin incluir necesariamente el uso de un hipnótico.

Unos estudios realizados por Gallup⁷ y la Asociación de Centros de Desórdenes del Sueño (Association of Sleep Disorder Centers)¹ establecen que las causas más frecuentes de insomnio transitorio suelen ser las de origen psicológico y/o ambiental que carecen de un sustrato orgánico o psicopatológico que lo mantenga, como pueden ser los conflictos emocionales, la tensión laboral, el habitat desconocido o las luces y ruidos no habituales. Por tanto, estos insomnios se pueden considerar como "insomnios primarios".

El insomnio crónico generalmente se presenta en personas con trastornos de la personalidad, por lo común introvertidos, con problemas durante la adolescencia que refieren un aumento importante de la tensión vital duran-

te el año inmediatamente anterior a la aparición del insomnio²⁶.

El síntoma insomnio se halla asociado a:

1) Enfermedades psíquicas como la ansiedad y la depresión²⁸. En estos casos, los pacientes no necesitan hipnóticos, sino un tratamiento correcto de la depresión o de la ansiedad, si bien los ansiolíticos también tienen efectos hipnóticos.

2) Enfermedades dolorosas o dolores específicos en cuyo caso, el tratamiento debe hacerse con analgésicos e hipnóticos.

3) La edad. El anciano duerme menos y con menor profundidad, ya que el tiempo que permanece en los estadios 3 y 4 del sueño es más corto. Esta situación puede considerarse como fisiológica dentro de ciertos límites, y no debe tratarse con hipnóticos, pues los inconvenientes superan a las ventajas debido a que el anciano se convierte en hipnótico-dependiente para el resto de sus días y es frecuente que sufra pesadillas y/o se halle confuso cuando los utiliza. Por otro lado, el anciano tiene unas características farmacocinéticas que lo hacen más sensible a la acción de los hipnóticos, al igual que al resto de los fármacos, por lo que en el caso de necesitarlo, se recurre a la administración de un hipnótico de metabolización sencilla y de eliminación rápida como el temazepam, cuyo $t_{1/2}$ es de 6 horas y se transforma en metabolitos inactivos. A pesar de todo, su administración deberá limitarse a dos días semanales.

4) La administración de fármacos excitantes como la cafeína. Paradójicamente, algunos estimulantes como la dextanfetamina, son muy útiles en el tratamiento del síndrome hiperquinético y de la narcolepsia, donde reestablecen el ritmo circadiano normal³². El alcohol y algunas benzodiazepinas de acción corta contribuyen a conciliar el sueño pero no lo mantienen, produciendo un insomnio matutino³⁰. La administración de antidepresivos, betabloqueantes y antihipertensivos como la alfa-metildopa o la supresión de los hipnóticos (insomnio de rebote), sedantes, alcohol y antihistamínicos, produce también trastornos del sueño.

* Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

5) Consumo de "drogas" en el sentido hispánico de la palabra, como marihuana, cocaína, opiáceos, fenciclinadina, etc.

Una vez que se ha establecido la necesidad de administrar un hipnótico, hay que decidir por un lado, cuál de los existentes es el más indicado y por otro, la pauta de administración del mismo. Generalmente se emplean muchas horas para confeccionar una historia clínica completa con las pruebas, los análisis y las exploraciones pertinentes y luego, en un instante, se prescribe el tratamiento sin que exista una clara distinción entre lo que el paciente desea (medicación de complacencia) y lo que realmente necesita.

Existen gran cantidad de hipnóticos, prueba de que ninguno de ellos puede considerarse como el ideal. Los libros de farmacología dedican mucho espacio a la descripción de los barbitúricos, que aun cuando tienen unas indicaciones muy específicas como las del fenobarbital (anti-convulsivante) y las del pentotal (anestésico e inductor de la anestesia), constituyen una medicación hipnótica obsoleta, quedando las benzodiazepinas como hipnóticos de primera elección porque:

- 1) Modifican poco los períodos del sueño.
- 2) Tienen una zona manejable muy amplia y por tanto son menos peligrosas en caso de sobredosificación.
- 3) No producen inducción enzimática o ésta es muy pequeña.

El insomnio se debe considerar como una alteración del ritmo circadiano del sueño-vigilia y consecuentemente, la administración de un hipnótico no sólo debe mejorar las condiciones del sueño sino también de la vigilia.

Los efectos de las benzodiazepinas están determinados por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada compuesto:

Características Farmacocinéticas

Los procesos farmacocinéticos determinan los niveles plasmáticos de los que dependen la rapidez y duración de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas, así como la existencia de fenómenos residuales.

Cuando se administra por vía oral, el tiempo que tarda en alcanzarse la máxima concentración está condicionado a la rapidez de liberación y absorción, determinadas por la preparación farmacéutica y las características físicoquímicas de cada compuesto, haciendo abstracción de otras variables, como cantidad y cualidad del contenido gastrointestinal, medicación modificadora de la velocidad del tránsito intestinal.

El diazepam es la benzodiazepina que se absorbe con mayor rapidez, el flurazepam tiene una absorción no tan rápida, el triazolam y el zopiclone son ligeramente más lentos, el temazepam es la benzodiazepina que se absorbe más lentamente^{24, 25, 22}, si bien en este último, tiene mucha influencia el tipo de preparación farmacéutica, ya que las cápsulas de gelatina dura empleadas en EEUU, liberan el preparado con mayor lentitud que las de gelatina blanda empleadas por los británicos^{21, 18}. El temazepam alcanza la máxima concentración entre las dos y las cuatro horas de la ingestión del preparado.

Estos compuestos de absorción tan lenta no estarían indicados en tratamiento de insomnios con período de latencia prolongado, a no ser que se administren unas dos

horas antes de acostarse, pero son más útiles en los insomnios con dificultad de mantener el sueño.

La velocidad de eliminación determina la duración de los efectos. En general, la profundidad del sueño inducido por las benzodiazepinas guarda buena relación con los niveles plasmáticos, si bien, cuando el efecto hipnótico desaparece, siguen detectándose fácilmente concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas o de sus metabolitos activos⁵.

Los niveles plasmáticos de una determinada benzodiazepina, después de transcurrido un lapso de tiempo, dependerán de las características del modelo al que se adapte su farmacocinética; ya se comentó anteriormente la importancia de la velocidad de absorción, que determina el tiempo en que se alcanza la máxima concentración y su magnitud. A mayor velocidad de absorción, corresponde mayor concentración máxima.

La disminución de los niveles plasmáticos en un modelo monocompartimental abierto es una curva exponencial, como ocurre con el oxacepam cuyo tiempo de semivida es de unas 10 horas. Sin embargo, cuando los fármacos tienen fase de distribución importante, la curva de caída de los niveles plasmáticos es compleja (bi o triexponencial) y el descenso de los niveles es más rápido de lo que podría deducirse de la simple aplicación del período de semivida calculado sobre la fase de eliminación, una vez alcanzado el equilibrio, como ocurre en el caso del flunitrazepam que, al cabo de nueve horas de su ingestión, la concentración es la mitad que la del oxacepam, a pesar de que su período de semivida es el doble⁵. Parece por tanto deseable, la utilización de un esquema sencillo que comprenda los múltiples factores que influyen en el descenso de la concentración, lo cual parece resolverse determinando la fracción residual que sería el cociente entre la concentración a las nueve horas de la administración y la concentración máxima (Fig. 1).

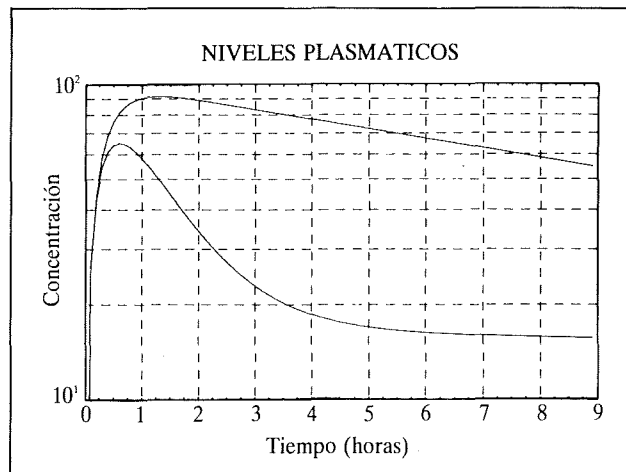


Fig. 1.—Comparación de la evolución de los niveles plasmáticos de dos fármacos. Ambos tienen la misma concentración en el momento cero $C_0 = 100$ y la misma constante de absorción $K_a = 3 \text{ hora}^{-1}$. El fármaco de la curva superior tiene un período de semivida de 10 horas pero no presenta fase de distribución; el de la curva inferior tiene un período de semivida de 100 horas y también una fase amplia de distribución, esta razón justifica que al cabo de 9 horas los niveles plasmáticos del segundo fármaco sean menores.

La concentración máxima del primero es 91, la concentración al cabo de 9 horas 53, por tanto la fracción residual es 0,58.

La concentración máxima del segundo es 63, la concentración al cabo de 9 horas 14, por tanto la fracción residual es 0,22.

Las unidades de concentración son arbitrarias.

Relación entre fracción residual, efectos al día siguiente y acumulación

La fracción residual como consecuencia del aclaramiento total de las benzodiazepinas condiciona los posibles efectos residuales cuando cesa el sueño. Una benzodiazepina con una fracción residual muy pequeña, como el triazolam, produce insomnio matutino y ansiedad diurna. Por el contrario, otra benzodiazepina con la fracción residual alta, con frecuencia produce somnolencia, sensación de cansancio, sedación diurna y efectos ansiolíticos prolongados, puesto que la concentración plasmática necesaria para conseguir los efectos ansiolíticos es inferior a la hipnótica.

Cuando se aplica el test de valoración múltiple de período de latencia al sueño (MSLT), se aprecia que, al día siguiente de la administración de una dosis hipnótica de fluracepam, los tiempos de latencia están acortados, lo que Dement¹⁷ considera como un signo de persistencia del efecto atribuible a desalquilfluracepam cuyo período de semivida oscila entre 80 y 200 horas. Sin embargo³⁰, Kales y cols. (1985) lo atribuyen a la prolongación de los efectos ansiolíticos como demostraron Carskadon y cols. en 1982¹¹.

Las benzodiazepinas o sus metabolitos con semividas largas producen acumulación si se administran durante varios días. En estos casos se alcanza el nivel de equilibrio en fase estacionaria una vez transcurridos como mínimo 4 períodos de semivida, si la benzodiazepina se administra de forma regular. En la práctica se considera que se ha alcanzado dicho equilibrio después de la decimocuarta dosis.

La determinación de la fracción residual así como la concentración plasmática de benzodiazepina y de sus metabolitos activos a las nueve horas de la administración de la decimocuarta dosis y la concentración máxima después de la primera administración, informa de la acumulación real que produce cada compuesto⁵.

Las benzodiazepinas con fracciones residuales altas tras el primer día de administración (con valores superiores a 0,7) producen somnolencia y sedación diurnas, mientras que las benzodiazepinas con valores inferiores a 0,3 no suelen producirlos, por lo que se prefiere su uso como hipnóticos. Las benzodiazepinas con fracciones residuales pequeñas en la fase de equilibrio estacionario serían las indicadas para su administración repetida y continuada.

Las propiedades farmacocinéticas y, sobre todo, la velocidad de eliminación, influyen en el desarrollo de tolerancia y dependencia. Los compuestos con eliminación lenta no pierden eficacia tras la administración repetida durante 2 ó 3 semanas, mientras que las benzodiazepinas de eliminación relativamente rápida inducen tolerancia con relativa rapidez. Así el fluracepam sigue produciendo efecto cuando el triazolam y el temacepam lo han perdido por completo, apreciándose incluso que este último puede acortar el período de sueño con respecto al tiempo de control antes de comenzar la mediación, aunque esta reducción no alcanza significación estadística^{28, 30}. No se ha llegado a dar una explicación científica a este hecho, que no puede incluirse en sentido estricto dentro de lo que se define como tolerancia. La relación entre la farmacocinética y la tolerancia tampoco se puede explicar.

Intimamente ligados a la tolerancia y siguiendo sus mismas directrices, se presentan síntomas de dependencia que son más intensos cuando se suspende la administración de las benzodiazepinas de eliminación rápida, mientras que la supresión de las benzodiazepinas de elimina-

ción lenta como el fluracepam, produce una sintomatología tan escasa que generalmente pasa desapercibida, además, como la aparición es tardía, puede no atribuirse a la supresión del fármaco. La sintomatología habitual en estos casos es la aparición de un insomnio de rebote acompañado de ansiedad diurna.

Tras la administración regular de benzodiazepinas, el cerebro adapta sus mecanismos, apareciendo una tolerancia más o menos intensa. Cuando se suprime la medicación, los cambios ocurridos repercuten negativamente y durante unos días, el sueño es bastante peor que si nunca se hubiera tomado el fármaco³.

No está aclarado el mecanismo por el cual se produce la tolerancia y dependencia. Se ha sugerido que el uso continuado de las benzodiazepinas disminuye la neurotransmisión por el GABA como mecanismo adaptativo cerebral y que la supresión brusca de las benzodiazepinas deja al SNC con un déficit de neurotransmisión inhibitoria¹⁵. Otra posibilidad parece estar ligada a una posible acción sobre los transmisores opioideos, ya que la naloxona suprime la conducta de recompensa inducida por las benzodiazepinas en las ratas¹³.

Estas circunstancias obligan a ser cautos ante la necesidad de administrar hipnóticos, recomendando que, cuando se utilicen, se haga con las dosis mínimas efectivas y que la administración no sea diaria⁴⁰.

La paulatina desaparición de los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas con farmacocinética lenta, como el fluracepam, es el factor determinante de la escasa incidencia de los fenómenos de privación y/o poca relevancia de los mismos, ya que permite la recuperación progresiva de las modificaciones producidas en el SNC. Por el contrario, las benzodiazepinas de eliminación rápida no dan tiempo a la readaptación cerebral y se produce el síndrome de abstinencia.

El insomnio matutino y la ansiedad diurna que aparece incluso tras la administración de una sola dosis de una benzodiazepina rápida se interpreta como un síndrome de abstinencia miniatura, producido por la rápida desaparición de la concentración plasmática. La ansiedad diurna produce la necesidad de ingerir más dosis de benzodiazepina y de esta forma se puede inducir con mayor rapidez el desarrollo de tolerancia y se agrava la dependencia.

La aparición de tolerancia y dependencia se hallan favorecidas por la existencia de una dependencia previa a otros fármacos o drogas, desarrollándose con gran facilidad en individuos alcohólicos⁴. La dosificación y el tiempo de administración continuada de las benzodiazepinas son factores muy importantes en la génesis de la dependencia y del síndrome de supresión. Los cuadros graves que se han descrito con aparición de convulsiones, cuadros alucinatorios, desorientación temporoespacial, etc., que han necesitado la reinstauración del tratamiento para que desaparezca la sintomatología, se han dado en sujetos que ingerían benzodiazepinas a dosis relativamente altas (120 mg/día de diacepam) durante más de seis meses⁶. Las dosificaciones más bajas, mantenidas durante menos de seis meses producen unos fenómenos de supresión más ligeros como insomnio, ansiedad, temblor de manos, malestar general, etc., que desaparecen gradualmente.

Los síntomas que aparecen entre los nueve y veinte días de la supresión de las benzodiazepinas se denominan síndrome de supresión crónica, aunque quizás sería más correcto denominarlo síndrome tardío de supresión, que se caracteriza por un cuadro de depresión, agitación e insomnio grave con pesadillas, anorexia y empeoramiento

de la enfermedad psicológica preexistente¹⁶. El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento es primordial en la posible aparición de este cuadro, así como las características farmacocinéticas de las benzodiacepinas, ambas son determinantes de la acumulación del fármaco y sus metabolitos que cuando se eliminan lentamente, retrasan y prolongan la aparición del síndrome³⁵.

La incidencia de los síntomas de privación es variable, dependiendo de los criterios de valoración aplicados. Así Petursson y Lader⁴² señalan la presencia del síndrome de supresión en el 100 % de los casos estudiados, pero todos sus pacientes se quejaban, antes de comenzar el estudio, de tener dificultades en dejar de tomar las benzodiacepinas, lo cual introduce un sesgo muy importante en los resultados. Por otro lado, Ayd⁶ señala que desde 1964, aun cuando se han descrito anecdóticamente muchos casos de síndrome de privación a las benzodiacepinas, únicamente se han publicado menos de 150 casos apoyados en pruebas razonablemente objetivas. Si se piensa que desde la aparición de las benzodiacepinas, millones de pacientes han tomado billones de dosis, se puede afirmar que los síndromes de abstinencia son poco frecuentes⁶. Entre ambos extremos, Tyrer y cols.⁵¹ señalan la aparición del síndrome de abstinencia en el 30 % de los pacientes que tomaban benzodiacepinas más de tres años.

Resumiendo, el síndrome de abstinencia aparece con mayor frecuencia si:

- 1) Las benzodiacepinas se han administrado de forma continua durante periodos superiores a 4 ó 6 meses.
- 2) Las dosis empleadas fueron altas.
- 3) La supresión del tratamiento se realizó de forma brusca.
- 4) Las benzodiacepinas eran de acción corta.
- 5) Existían otras dependencias, especialmente, al alcohol.

Los interesados en el tema pueden consultar las revisiones de Orven y Tyrer³⁹ y Pecknold y cols.⁴¹.

Características farmacodinámicas

Las benzodiacepinas producen su efecto mediante su unión con unos receptores específicos que forman parte de un complejo supramolecular de carácter proteico incluido en la membrana de numerosas neuronas⁴⁴. El conjunto está constituido por tres subunidades, la receptora de las benzodiacepinas, la receptora del GABA y el canal iónico para el Cl⁻ que está regulado directamente por la unidad receptora del GABA⁴⁵.

Las unidades proteicas receptoras del GABA y de las benzodiacepinas tienen una acción cooperativa de forma que la unión de las benzodiacepinas con sus receptores, incrementa la fijación del GABA sobre los suyos por aumento de la afinidad. La unión del GABA con sus receptores produce el mismo efecto sobre las benzodiacepinas^{37, 14, 43}. El GABA permite la apertura del canal iónico para el Cl⁻ produciéndose una hiperpolarización⁴³. Las Benzodiacepinas aumentan la frecuencia de apertura de los canales iónicos sin aumentar el tiempo total de apertura permitiendo la coexistencia de un mayor número de canales abiertos simultáneamente. Otros hipnóticos, como los barbitúricos no tienen este mecanismo de acción tan sutil, pues se combinan directamente con la unidad ionófora aumentando el tiempo total que el canal queda abierto⁵⁰. Esta diferencia puede explicar la distinta intensidad de los

efectos (con las benzodiacepinas nunca se producen comas mortales) y la mayor facilidad que tienen los barbitúricos para producir tolerancia y dependencia¹⁵.

Los estudios de fijación y desplazamiento muestran que la unión del diacepam y del flunitracepam marcados se inhibe sólo parcialmente en presencia de clonacepam y Ro 15-1788 (compuesto inactivo) quedando radioactividad en el bulbo olfatorio, el epéndimo y el plexo coroideo. Por el contrario, otra benzodiacepina, el Ro 5-4864, únicamente marca o impide la unión del flunitracepam en estas zonas sin modificar la que se produce en la lámina IV de la corteza cerebral, las capas moleculares del hipocampo, el giro dentatus, cerebelo, colliculus inferior, amígdala y globus pálido, que muestran mayor afinidad por el clonacepam y el Ro 15-1788, la combinación de Ro 5-4864 con Ro 15-1788 o clonacepam impide totalmente la fijación del flunitracepam. En conclusión el diacepam y el flunitracepam se unen a dos grupos de receptores, unos con una gran afinidad por el clonacepam y el Ro 15-1788 de localización exclusiva y muy amplia en el sistema nervioso central (receptores de tipo central) y otros que tienen una afinidad muy elevada por el Ro 5-4864 localizados en unas zonas muy delimitadas del sistema nervioso central y en los tejidos periféricos, especialmente, el riñón (receptores de tipo periférico)⁴⁴.

Los receptores específicos del Ro 5-4864 no comparten las propiedades farmacodinámicas del resto de los receptores benzodiacepínicos ya que ni el GABA, ni los barbitúricos, ni la picrotoxina, ni el ión cloruro modifican su afinidad. Por el contrario, un ansiolítico no benzodiacepínico derivado de la pirazolpiridina (tracazolato) que aumenta la fijación de las benzodiacepinas a los receptores de tipo central desplaza el Ro 5-4864 de los receptores de tipo periférico⁴⁶.

Los receptores de tipo periférico específicos del Ro 5-4864, también se denominan receptores micromolares, pues fijan las benzodiacepinas con una afinidad en este rango de concentraciones, en contraposición con la afinidad en el rango nanomolar que tienen los receptores denominados de tipo central. Estos últimos están íntimamente relacionados con efectividad de las benzodiacepinas para producir relajación muscular, disminuir la habilidad de los ratones en el "rotarod" e inhibir las convulsiones inducidas por el pentilinetetrazol. Sin embargo, no parece que guarden relación con la propiedad de las benzodiacepinas de inhibir las convulsiones inducidas por electroshock máximo, que más bien parecen depender de los receptores micromolares, efecto que incluso posee el Ro 5-4864⁸, compuesto que se muestra carente de los otros efectos de las benzodiacepinas e incluso tiene ciertas propiedades ansiogénicas no antagonizadas por el clordiazepóxido a no ser que se haya administrado como mínimo durante 5 días previos a la prueba²⁰ lo cual refuerza la tesis de que ambas sustancias actúan sobre receptores distintos que parecen coexistir en el mismo complejo supramolecular y pueden influenciarse mutuamente mediante cambios alostéricos.

Los resultados que se obtienen cuando se utilizan otros fármacos como marcadores de los receptores benzodiacepínicos difieren de los expuestos anteriormente, mostrando unos esquemas de distribución distintos. Las curvas de fijación de la triazolpirididacina muestran unos coeficientes de Hill bajos, lo mismo ocurre con unos ansiolíticos nuevos derivados de la quinolina (PK 8165 y PK 9084) y con las beta carbolinas, que fueron consideradas como los ligandos endógenos de los receptores benzodiacepínicos,

lo cual indica la existencia de una cooperación negativa o la de dos subgrupos, como mínimo, de receptores con afinidad diferente^{2,3}. Los estudios autoradiográficos, muestran la existencia de unas zonas que fijan selectivamente la triazolopiridacina y otras al beta propil-carbolincarboxilato (PCC), mientras que el fluracepam se fija por igual en ambas zonas^{5,2}. Los sitios que fijan selectivamente la triazolopiridacina se han denominado receptores benzodiazepínicos tipo 1 (RB1) y los que fijan selectivamente la PCC se denominan receptores tipo 2 (RB2). En unas regiones del sistema nervioso central predominan los RB1: el cerebelo, globus pallidus, tálamo, lámina IV de la corteza, sustancia negra y la zona incerta. En otras los RB2: capa molecular del giro dentatus, amígdala, colículo superior, caudado y putamen. Finalmente, ambos tipos de receptores se encuentran en proporciones similares en: hipocampo, lámina 1 de la corteza cerebral y el colículo inferior^{5,2}. Coincidiendo con estas diferencias, se han aislado cuatro proteínas con peso molecular de 51.000 (P_{51}), 53.000 (P_{53}), 55.000 (P_{55}) y 59.000 (P_{59}) que fijan específicamente las benzodiazepinas. La P_{51} muestra la misma selectividad que los RB1 por la triazolopiridacina y se encuentra en gran proporción en los homogeneizados de cerebelo. En los de hipocampo se encuentran en proporciones similares la P_{51} , la P_{53} y la P_{55} y en menor cantidad la P_{59} , estas tres últimas proteínas tienen las mismas características de fijación que el RB2^{4,7}.

Los receptores benzodiazepínicos por otro lado tienen unas características farmacodinámicas especiales ya que son los únicos receptores que se unen a fármacos con capacidad de desarrollar acciones opuestas y contrarias, que a su vez se pueden antagonizar con un mismo compuesto. En efecto, las benzodiazepinas ansiolíticas y fármacos afines producen un incremento de la frecuencia de la apertura de los canales del Cl^- y la afinidad de estas sustancias aumenta en presencia de GABA, son los denominados agonistas. Un segundo grupo de sustancias disminuyen la frecuencia de apertura del canal del Cl^- y su afinidad disminuye en presencia de GABA, se denominan agonistas inversos porque sus efectos son opuestos a los de las benzodiazepinas, tienen propiedades ansiogénicas, pudiendo producir crisis de pánico y muestran actividad convulsivante. Los más representativos de este grupo son la metil B-Carbolina carboxilato (MCC), la metil dime-toxetil B-Carbolina carboxilato (MCC), la metil dime-toxetil B-Carbolina carboxilato (DMCM) y el CGS 8216. Un tercer grupo de fármacos antagoniza tanto los efectos de los agonistas como de los agonistas inversos, se fija sobre los mismos receptores, no modifica la frecuencia de apertura del canal del Cl^- tienen actividad proconvulsivante, no producen convulsiones pero sensibilizan a los animales a la acción del pentilinetetrazol, son los denominados antagonistas y los principales son el Ro 15-1788 y la PCC^{4,3, 9, 10, 48, 45}.

A pesar de todos los avances realizados en el conocimiento de las características y propiedades de los receptores benzodiazepínicos, no está aclarada la posible relación entre la ocupación de los distintos grupos de receptores y la actividad farmacológica de las benzodiazepinas, sobre todo por la dificultad que representa simultanear "in vitro" las pruebas de fijación con la valoración de los efectos, no obstante se han realizado algunos ensayos que muestran que la actividad anticonvulsivante de las benzodiazepinas frente al pentilinetetrazol se produce con tan sólo una ocupación del 25 % de los receptores⁹ si bien los efectos frente al electroshock se producen con un nivel de

ocupación de receptores mucho más alto como ya se indicó anteriormente, los efectos ansiolíticos a su vez se producen con un nivel de ocupación comprendido entre el 35 y 70 %⁹ parece pues que los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas se producen cuando los receptores se ocupan entre el 25 y el 75 % y que cada efecto determinado se obtienen con un nivel distinto de ocupación, los efectos hipnóticos aparecen siempre con unos niveles de ocupación todavía más altos.

La síntesis de compuestos con efectos selectivos, abre la posibilidad de obtener fármacos con tan sólo uno de los múltiples efectos de las benzodiazepinas. La triazolopiridacina sólo tiene efectos ansiolíticos y anticonvulsivantes y unos derivados de la quinolina (PK 8165 y PK 9084) tienen exclusivamente efectos ansiolíticos lo cual podría indicar la existencia de un subtipo de receptor responsable del efecto ansiolítico como una acción, o bien, que estos fármacos actúen como agonistas parciales, manifestando sólo su actividad ansiolítica^{2,3}. De hecho no se ha conseguido sintetizar compuestos que tengan exclusivamente efectos hipnóticos o anticonvulsivantes, por otro lado, los derivados de la quinolina y en menor grado, la triazolopiridacina pueden antagonizar los efectos anticonvulsivantes de las benzodiazepinas, lo cual avalaría la tesis del agonismo parcial^{2,3}.

La modificación de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas, producida por distintos tipos de antagonistas pueden ilustrar sobre el posible mecanismo de esta acción. El primer hecho que llama la atención es que los efectos hipnóticos se producen con dosis más elevadas que las necesarias para inducir los otros efectos de las benzodiazepinas, lo cual podría indicar, o una menor accesibilidad de los receptores, o que los receptores responsables de la acción hipnótica, en el caso de que existan, serían menos específicos o que sería necesaria la ocupación prácticamente total de receptores benzodiazepínicos.

Los estudios realizados con enantiómeros muestran la estereoespecificidad de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas^{3,6} lo cual indica que el efecto se debe a la combinación fármaco-receptor. Los enantiómeros "inactivos" tienen el efecto opuesto. En este caso, aumentan el tiempo de latencia al sueño, apuntando la posibilidad de que algunos receptores benzodiazepínicos tengan un papel importante en la regulación fisiológica del sueño^{3,4}.

La picrotoxina, que actúa directamente sobre el canal del Cl^- , disminuyendo la conductancia aumentada por el GABA, a dosis subconvulsivantes modifica poco el período total del sueño y no altera las propiedades hipnóticas del fluracepam, sin embargo, prolonga el tiempo de permanencia en el "rotarod" y antagoniza la ataxia inducida por las benzodiazepinas, lo cual parece indicar que al contrario de lo que ocurre con los otros efectos de las benzodiazepinas, el efecto hipnótico no está relacionado con las modificaciones de la conductancia al Cl^- ^{3,3}. Por otro lado, las beta-carbolinas, agonistas inversos más estables como la 3-hidroximetil-beta-carbolina (3-HMC) cuyo tiempo de acción es más prolongado, alargan el tiempo de latencia al sueño y acortan el tiempo total del sueño en relación con la dosis, la reducción del tiempo total del sueño se debe a un acortamiento selectivo del sueño no-REM. También antagoniza los efectos del fluracepam sobre el sueño. Todos estos efectos se aprecian con dosis que no producen síntomas de ansiedad, ni modifican el EEG, ni la motilidad normal de las ratas y ratones, al contrario de lo que ocurre con la anfetamina, así pues, la acción de la 3-HMC es diferente a la de las aminas des-

pertadoras, por lo que Mendelson y cols.⁴⁴, definen esta acción como somnolítica.

Todas estas experiencias confirman que la acción hipnótica de las benzodiazepinas se debe a su combinación con los receptores benzodiazepínicos y que estos receptores tienen una función, todavía no bien comprendida y explicada en la regulación del sueño fisiológico.

Otras características

Al contrario de lo que podría suponerse, no todas las benzodiazepinas tienen los mismos efectos farmacológicos, presentando algunas de ellas características especiales que conviene tener en cuenta a la hora de prescribirlas como hipnóticos. Las triazolobenzodiazepinas (triazolam y alprazolam), además de sus propiedades ansiolíticas se comportan como antidepresivos. Estos fármacos también alargan el tiempo de latencia del sueño REM y acortan la duración del mismo^{19, 7}. También se ha observado que el triazolam, midazolam y loracepam (ansiolíticos caracterizados todos ellos por su corta duración) producen una amnesia anterógrada. Sin embargo, las sustancias cuyos efectos son más prolongados como el temazepam, quacepam y fluracepam no producen estos efectos o lo producen en grado mínimo^{30, 49}. No está aclarado el mecanismo por el que se produce esta amnesia, o la posible relación con el tiempo de semivida de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas no suelen producir alteraciones del comportamiento, no obstante, se han descrito algunos casos de aumento de la agresividad, sobre todo en niños y ancianos. Curiosamente, la conducta agresiva y la irritabilidad se pueden controlar con dextro-anfetamina y metilfenidato^{12, 30}. Sin embargo no ocurre lo mismo con el triazolam, ya que se han apreciado con cierta frecuencia trastornos psicóticos (despersonalización, ideas paranoicas, depresión, etc.) que son más frecuentes y graves con las dosis más elevadas (1-2 mg). Debido al escaso margen de seguridad se recomienda no sobrepasar la dosis de 0,5 mg.

Las alteraciones psíquicas pueden estar relacionadas con la amnesia anterógrada, la ansiedad diurna, insomnio matutino, etc., que también produce el triazolam⁴⁹.

No se han descrito síntomas similares con las otras benzodiazepinas utilizadas ya muchos años.

Efectos sobre el sueño

Las benzodiazepinas que se usan corrientemente como hipnóticos, consagradas por los años de experiencia y su margen de seguridad, son el fluracepam, flunitrazepam, temacepam y midazolam, cuyas características farmacocinéticas se describieron con anterioridad. Todas ellas acortan el período de latencia y la duración del sueño en fase 1, aumentan la duración de la fase 2 y generalmente acortan las fases 3 y 4, de ondas lentas (aunque el temacepam alarga estos períodos en los enfermos psicóticos y deprimidos que los tienen acortados). Si se produce un acortamiento excesivo de las fases 3 y 4, las ondas delta aparecen en la fase 2. El acortamiento de la fase 4 hace desaparecer los terrores nocturnos pero eventualmente pueden presentarse terrores diurnos.

La mayoría de las benzodiazepinas aumentan el tiempo de latencia del sueño REM, a excepción del fluracepam que puede acortarlo, sobre todo en insomnes, neuróticos

y psicóticos. También acortan la duración del sueño REM a excepción del temacepam y las dosis pequeñas de fluracepam, sin embargo, el nitracepam aumenta a menudo el período total de sueño REM. Aun cuando el tiempo total de REM esté acortado, se aprecia que las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de aparición de esta fase del sueño y el número de ellas, invirtiendo además la distribución del mismo, pues los períodos más largos de sueño REM se encuentran en la etapa final del sueño²⁷.

Recapitulación y consideraciones finales

Como ya quedó señalado al principio, las benzodiazepinas se consideran como hipnóticos de elección pero, no obstante y a pesar de su gran margen de seguridad y su amplia zona manejable, no deben administrarse (y con mayor motivo cualquier otro hipnótico) sin un estudio previo del enfermo para descartar la existencia de una patología, como la de una apnea nocturna, que pueda agravarse con el uso de hipnóticos.

Los insomnios pasajeros debidos a situaciones de "stress" mínimo o a un desfase horario ("jet lag") no presentan complicaciones terapéuticas especiales, pues ceden espontáneamente en 2 ó 3 días. La administración de una benzodiazepina a la hora de acostarse estas 2 ó 3 noches permite un sueño rápido y confortable en este período.

Los insomnios subagudos, por cambio de trabajo, situación de paro, desgracias familiares, enfermedades, etc., se consiguen tratar con dosis bajas de benzodiazepinas que se pueden incrementar si fuese necesario. Una vez alcanzado un efecto hipnótico satisfactorio se interrumpirá la administración del hipnótico dos noches de cada cuatro, siendo recomendable que el tratamiento no se prolongue más allá de tres semanas.

Los insomnios crónicos son los más problemáticos, pues pueden inducir a la instauración de tolerancias y dependencias. Debe hacerse un diagnóstico preciso de la causa desencadenante del insomnio ya que la mayoría de éstos se deben a trastornos psíquicos que pueden tratarse perfectamente con psicoterapia, terapia ocupacional, terapéutica física, cronoterapia, etc. Para mejorar el resultado, se puede asociar como coadyuvante un hipnótico en la primera fase del tratamiento, recomendándose en estos casos, que el hipnótico se administre cada 3 días, no prolongando su uso más allá de 6 meses. Los efectos conseguidos con los hipnóticos en los insomnios crónicos son muy irregulares³¹.

Los hipnóticos, en gran número de ocasiones, sólo aumentan el tiempo total de sueño unos 20-40 minutos al acortar el tiempo de latencia y reducir los períodos de minivigilia. En estos casos, el peligro de crear una dependencia o producir otras complicaciones es superior al posible beneficio de prolongar el sueño. El médico debe tratar de convencer al paciente de la conveniencia de no correr riesgos.

Durante muchos años se ha prestado mucha atención a las posibles modificaciones de las fases del sueño producidas por los hipnóticos, especialmente, la reducción de la fase REM. Sin embargo se ha comprobado que, con excepción de la reducción de las minivigilias cuando son numerosas, no existe relación entre el modelo de sueño y la sensación de descanso, por lo que actualmente se tiende a valorar los efectos de los hipnóticos basándose en la sensación de descanso, satisfacción del insomne y estado

general durante la vigilia siguiente a la administración del hipnótico.

Las benzodiazepinas que se han consagrado como hipnóticos por su efectividad y por su poca agresividad son el fluracepam y el flunitracepam como hipnóticos generales, el temacepam como hipnótico de comienzo más tardío y efecto retrasado y el midazolam como hipnótico de efecto rápido y poco duradero.

Conclusiones

Se prefiere el uso de las benzodiazepinas como hipnóticos debido a:

- La escasa modificación que producen sobre las fases del sueño.
- No producen inducción enzimática.
- La zona manejable es muy amplia y por tanto, tienen un gran margen de seguridad.
- Producen tolerancia y dependencia de menos intensidad que otros hipnóticos.

El comienzo de la acción hipnótica y su duración vienen determinadas por las características farmacocinéticas, aunque no siempre está ligado un período de semivida largo a la aparición de fenómenos de somnolencia al día siguiente, ya que los procesos farmacocinéticos de distribución pueden contribuir en gran manera a la disminución de los niveles plasmáticos y por tanto, a la desaparición de los efectos hipnóticos.

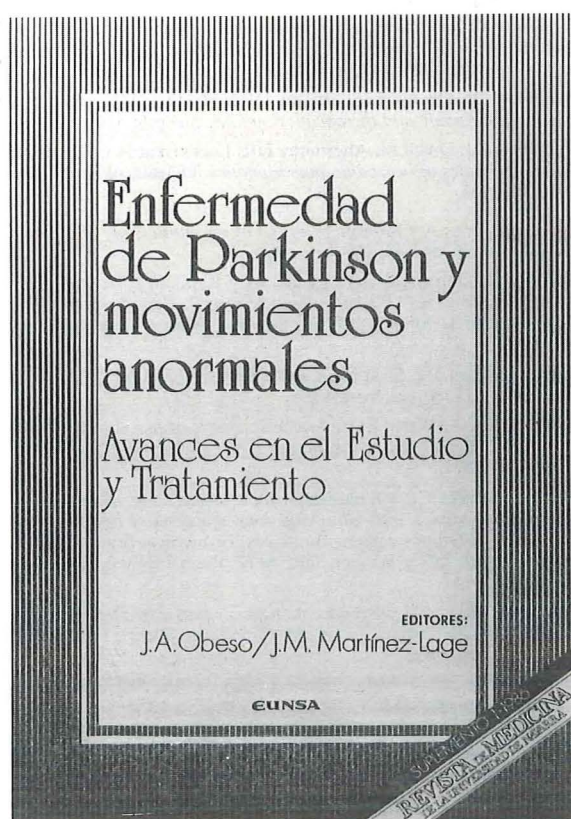
Las benzodiazepinas producen su efecto mediante la combinación con unos receptores específicos; aun cuando se ha establecido una relación entre tanto por cierto de ocupación y los efectos anticonvulsivantes y ansiolíticos, no se han realizado estudios similares con respecto a los efectos hipnóticos.

La administración de hipnóticos no debe prolongarse y en caso necesario se recurre a la administración intermitente, dos días a la semana o un día cada tres, según sea el caso.

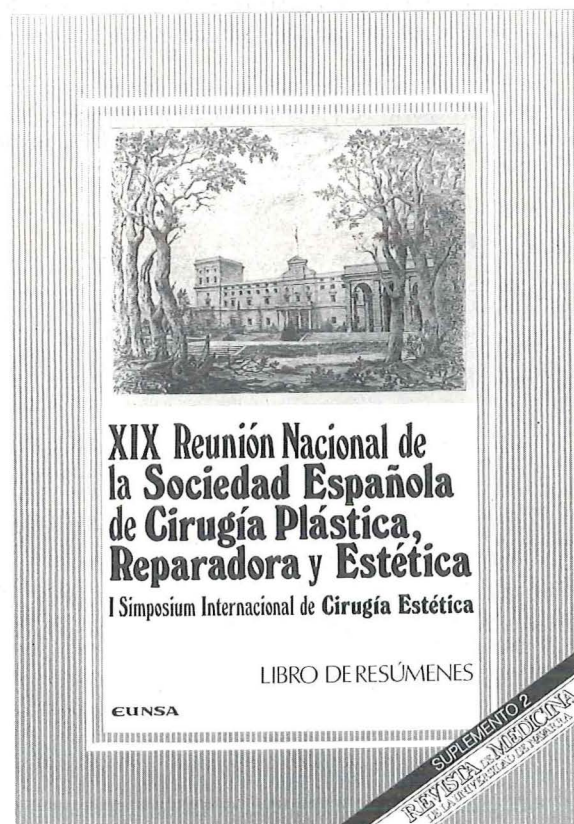
Bibliografía

1. Association of Sleep Centers. *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders*. Sleep 2: 1, 1979.
2. The Gallup Organization. *The Gallup study of sleeping habits*. Gallup, Princeton (N.J.), 1979.
3. Adam K, Adamson L, Brezinova V, Hunter WM y Oswald I. *Nitrazepam: Lastingly effective but trouble on withdrawal*. Br Med J 1: 1.558-1.560, 1976.
4. Adam K, Oswald I y Shapiro C. *Effects of loracepam and triazolam on sleep and overnight urinary cortisol*. Psychopharmacology 82: 389-394, 1984.
5. Amrein R. *Farmacología y consideraciones clínicas en la elección del hipnótico*. En "El sueño", 1^{er} Symposium Internacional. EGRAF, S.A., Murcia 1984, pp. 47-50.
6. Ayd F Jr. *Benzodiazepine dependency and withdrawal*. En "Pharmacology of benzodiazepines". Editado por Udsin E, Skolnick P, Tallman Jr JP, Greenblatt D y Paul SM. Mac Millan Press Ltd, Londres 1982, pp. 593-599.
7. Bonnet M, Kramer M y Roth T. *A dose-response study of the hypnotics effectiveness of alprazolam and diazepam in normal subjects*. Psychopharm 75: 258-261, 1981.
8. Bowling AC y De Lorenzo RJ. *Micromolar affinity benzodiazepine receptors: Identification and characterization in central nervous system*. Science 216: 1.247-1.250, 1982.
9. Braestrup C, Schmiechen R, Nielsen M y Petersen EN. *Benzodiazepine receptors ligands, receptors occupancy, pharmacological effects and GABA receptor coupling*. En "Pharmacology of benzodiazepines". Editado por Udsin E, Skolnick P, Tallman Jr JP, Greenblatt D y Paul SM. Mac Millan Press Ltd, Londres 1982, pp. 71-85.
10. Braestrup C, Schmiechen R, Nielsen M y Petersen EN. *Interaction of convulsive ligands with benzodiazepine receptors*. Science 216: 1.241-1.243, 1982.
11. Carskadon MA, Seidel WF y Greenblatt D. *Daytime carry-over of triazolam and fluracepam in elderly insomniacs*. Sleep 5: 361-371, 1982.
12. Carson MJ y Gilden C. *Treatment of minor motor seizures with clonazepam*. Developmental Medicine and Child. Neuropharmacology 17: 306-312, 1975.
13. Cooper SJ. *Benzodiazepine-opiate antagonist interactions and reward processes: Implication for drug dependency*. Neuropharmacology 22: 535-540, 1983.
14. Costa E, Corda MG, Wise B, Konkel D y Guidotti A. *Benzodiazepine and GABA interactions: Role of GABA-modulin*. En "Pharmacology of benzodiazepines". Editado por Udsin E, Skolnick P, Tallman Jr JP, Greenblatt D y Paul SM. Mac Millan Press Ltd, Londres 1982, pp. 111-120.
15. Cowen PJ y Nut DJ. *Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillizing drugs: Is there a common neurochemical mechanism?* Lancet 2: 360-362, 1982.
16. De Bard ML. *Diazepam withdrawal syndrome: A case with psychosis, seizure and coma*. Am J Psychiatry 136: 104-105, 1979.
17. Dement WC. *Rational basis for the use of sleeping pills*. Pharmacology 27 (supl 2): 3-38, 1983.
18. Divoll M, Greenblatt DJ, Harmatz JS y Shader RI. *Effect of age and gender on disposition of temacepam*. J Pharm Sc 70: 1.104-1.107, 1981.
19. Feighner JP. *Benzodiazepine as antidepressants. A triazolodiazepine used to treat depression*. En "Modern problems in pharmacopsychiatry". Editado por Lehmannatt. S. Karger, Basilea, 1981.
20. File SE y Pellow S. *The anxiogenic action of RO 5-4864 in the social interaction test: Effect of chlordiazepoxide, RO 15-1788 and CGS 8216*. Naunyn Schmiedederg's Arch Pharmacol 328: 225-228, 1985.
21. Fucella LM, Bolcioni G, Tamassia V, Ferrario L y Tognioni G. *Human pharmacokinetics and bioavailability of temazepam administered in soft gelatin capsules*. Eur J Clin Pharmacol 12: 383-386, 1977.
22. Gaillot J, Heusse D, Houghton GW, Marc-Aurèle J y Dreyfus JF. *Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone*. Pharmacology 27 (supl 2): 76-91, 1983.
23. Gee KW y Yamamura HI. *Selective ansiolytics: Are the actions related to partial "agonist" activity or a preferential affinity for benzodiazepine receptor subtypes?* Adv Biochem Psychopharm 38: 1-9, 1983.
24. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR y Shader RI. *Benzodiazepine hypnotics: Kinetic and therapeutics options*. Sleep 5: 518-527, 1982.
25. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Lockniskar A y Shader RI. *Pharmacokinetics of benzodiazepine hypnotics*. Pharmacology 27 (supl 2): 70-75, 1983.
26. Healey ES, Kales A y Monroe A. *Onset of insomnia: Role of life stress events*. Psychom Med 43: 439-451, 1981.
27. Kay DC, Blackburn AB, Buckingham JA y Karakan I. *Human pharmacology of sleep*. En "Pharmacology of sleep". Editado por Wilian RL y Karakan I. John Wiley and Son Inc, Nueva York 1976, pp. 83-210.
28. Kales A y Kales JD. *Evaluation and treatment of insomnia*. Oxford University Press, Nueva York 1984.
29. Kales J, Kales A, Bixler EO y Slye ES. *Effects of placebo and flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects*. Clin Pharmacol Ther 12: 691-697, 1971.
30. Kales A, Soldatos CR y Vela-Bueno A. *Clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination half-lives*. En "The benzodiazepines current standards for medical practice". Editado por Smith DE y Wesson DR. MTP Press Limited, Lancaster 1985, pp. 121-147.
31. Linnoila M, Ervin CV y Brendle A. *Efficacy and side-effects of flunitrazepam and pentobarbital in severe insomniac patients*. J Clin Pharmacol 22: 14-19, 1982.
32. Martínez-Lage JM y Parkes JD. *Narcolepsia*. En "El Sueño", 1^{er} Symposium Internacional. EGRAF, S.A., Murcia 1984, pp. 17-20.
33. Mendelson WB. *Is the sleep-inducing property of benzodiazepine mediated by GABA? Studies with picrotoxin and fluracepam*. Sleep Res 11: 4249, 1982.
34. Mendelson WB, Paul SM y Skolnick P. *Benzodiazepine receptors and the sedative/hypnotic action of flurazepam*. En "Pharmacology of benzodiazepines". Editado por Udsin E, Skolnick P, Tallman Jr JP, Greenblatt D y Paul SM. Mac Millan Press Ltd, Londres 1982, pp. 375-381.

35. Miller F y Nulsen J. *Diazepam (Valium) detoxification*. J Nerv Ment Dis 167: 637-638, 1979.
36. Mohler H y Okada T. *Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system*. Science 198: 849-851, 1977.
37. Mohler H y Richards JG. *Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction "in vitro"*. Nature 294: 763-765, 1981.
38. Mohler H, Siegart W, Polc P, Bonetti EP y Hunkeler W. *Differential interaction of agonist and antagonists with benzodiazepine receptors*. En "Pharmacology of benzodiazepines". Editado por Usdin E, Skolnick P, Tallman Jr JP, Greenblatt D y Paul SM. Mac Millan Press Ltd, Londres 1982, pp. 63-70.
39. Owen RT y Tyrer P. *Benzodiazepine dependence: A review of the evidence*. Drugs 25: 385-398, 1983.
40. Oswald I. *¿Fármacos para el insomnio?* Br Med J ed Esp 1/8: 29-30, 1986.
41. Pecknold JC, McClure DJ y Fleuri D. *Benzodiazepine withdrawal effects*. Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry 6: 517-523, 1982.
42. Petursson H y Lader MH. *Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment*. Br Med J 283: 643-645, 1981.
43. Polc P, Bonetti EP, Schaffner R y Haefely W. *A three-state model of the benzodiazepine receptor explains the interaction between the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, betacarbolines and phenobarbitone*. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 321: 260-264, 1982.
44. Richards JC, Mohler J y Haefely W. *Benzodiazepine binding sites: receptors or acceptors?* Trends In Pharmacol Sci 3: 233-235, 1982.
45. Shannon HE y Katzman NJ. *CGS 8216: Agonist and diazepam antagonist effects in rodents*. J Pharmacol Exp Ther 239: 166-173, 1986.
46. Schoemaker H, Boles RG, Harst WD y Yamamura HI. *Specific high-affinity binding sites for (³H) Ro 5-4864 in rat brain and kidney*. J Pharmacol Exp Ther 225: 61-69, 1983.
47. Sieghart W, Mayer A y Drexler G. *Properties of (³H) flunitrazepam to different benzodiazepine binding proteins*. Eur J Pharmacol 88: 291-299, 1983.
48. Snyder SH. *Drug and neurotransmitter receptors in the brain*. Science 224: 22-31, 1984.
49. Soldatos CR, Kales A, Bixler FO y Vela-Bueno A. *Behavioral side effects of benzodiazepine hypnotics*. Clinical Neuropharmacology 8 (supl 1): 5.112-5.117, 1985.
50. Study RE y Barker JL. *Diazepam and (-) pentobarbital: Fluctuation analysis reveals different mechanism for potentiation of gamma aminobutyric acid responses in cultured central neurons*. Proc Natl Acad Sci USA 78: 7.180-7.184, 1981.
51. Tyrer P, Rutherford D y Huggett T. *Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol*. Lancet 1: 520-522, 1981.
52. Young VS, Nichoff D, Kuhar MJ, Beer B y Lippa AS. *Multiple benzodiazepine localization by light microscopic radiohistochemistry*. J Pharmacol Exp Ther 216: 425-430, 1981.



1986. ISBN 84-313-0947-4
180 págs. 750 ptas. (sin IVA)



1987. ISBN 84-313-1001-4
212 págs. 1.500 ptas. (sin IVA)