

Evaluación y tratamiento del insomnio: aspectos neurofisiológicos

T. Sagalés* / M. D. de la Calzada* / J. M. Paluzia* / V. Gimeno*

Resulta difícil iniciar cualquier discusión referida al insomnio sin considerar los aspectos subjetivos de este problema. Como se ha dicho más de una vez, no es rara la situación en la que el médico escucha las quejas de un paciente que, al fin y al cabo, duerme más horas que él. En un plano menos anecdótico, cabe citar a este respecto un trabajo ya antiguo¹⁹ en el que los autores describían la disparidad entre la apreciación de algunos individuos sobre su sueño y las observaciones de diversa índole realizadas por el personal médico. Con todo, la existencia de este componente subjetivo en el insomnio lejos de servir de base para una trivialización del problema obliga a prestar la máxima atención a las posibilidades de evaluación objetiva. En este contexto, los estudios poligráficos continuos, iniciados hace un cuarto de siglo, han representado una contribución de primer orden a nuestros conocimientos sobre el sueño, su organización fisiológica, sus bases bioquímicas y su utilidad en el diagnóstico y tratamiento de diversos procesos.

Registro poligráfico nocturno como método de estudio objetivo del sueño

Aunque ha sido ya repetidamente descrito, vale la pena recordar aquí que a partir de los trabajos de Aserinsky y Kleitman¹ y de Dement y Kleitman¹⁰ se sabe hoy día que en el sueño existen una serie de fases perfectamente definidas y que se suceden de acuerdo con unos patrones típicos. Los elementos que caracterizan estas fases son los cambios en el trazado electroencefalográfico y en el registro de la actividad muscular, respiratoria y cardíaca, y también la aparición de movimientos rápidos de los globos oculares (REM). En el estado de vigilia y en situación de reposo sensorial, como la que normalmente precede al sueño, el electroencefalograma (EEG) muestra la típica actividad en husos, de mediana amplitud y de frecuencia comprendida entre 8 y 12 hertz, conocida como ritmo alfa. La respiración y el ritmo cardíaco son regulares y el trazado electromiográfico (EMG) registra el tono muscular normal del estado de reposo (Fig. 1). Al iniciarse el sueño se pasa al estadio o fase I, en la que el EEG se desincroniza, la actividad eléctrica disminuye en voltaje y frecuencia, al tiempo que la respiración decrece también

en amplitud y frecuencia, y se observa una cierta disminución del tono muscular. En la llamada fase II se aprecia una mayor lentificación del trazado electroencefalográfico de base, al que se superponen husos de actividad a 12-14 hertz ("spindles") y formaciones puntiagudas lentas de gran amplitud, conocidas como complejos K. La disminución del tono muscular es más aparente y se aprecia también una cierta lentificación del ritmo cardíaco. Las fases III y IV representan, en cierto modo, estadios progresivos de acentuación de estos cambios, distinguiéndose las fundamentalmente por la proporción creciente de ondas delta en el trazado electroencefalográfico. En contraposición al conjunto de estas fases, en las que el electrooculograma (EOG) no detecta movimientos rápidos de los globos oculares y que por ello se conocen como sueño no-REM (NREM), la fase REM se caracteriza por la presencia de estos movimientos. En ella, además, el EEG aparece desincronizado, la respiración y el ritmo cardíaco se hacen irregulares y, a la vez que el tono muscular se halla profundamente inhibido, la frecuencia de los movimientos corporales es mayor que en ninguna de las demás fases. Si se despierta al sujeto en el curso de la fase REM tiende a describir la existencia de actividad onírica.

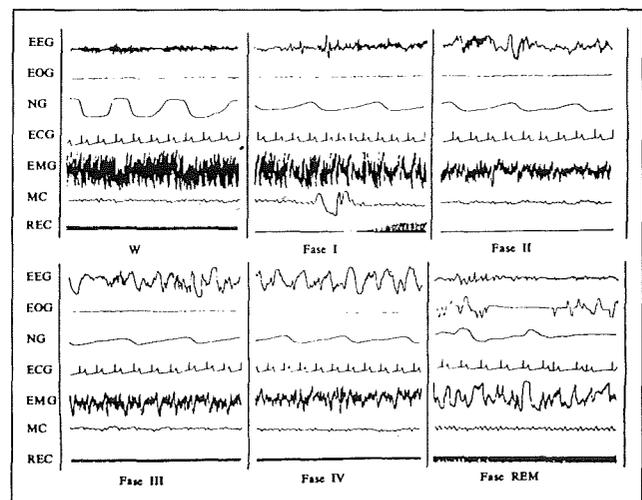


Fig. 1.—Registro poligráfico de las fases del sueño en el adulto normal. EEG: electroencefalograma; EOG: electrooculograma; NG: neumograma; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; MC: movimientos corporales; REC: resistencia eléctrica cutánea.

* Servicio de Neurofisiología. Hospital Valle de Hebrón. Barcelona.

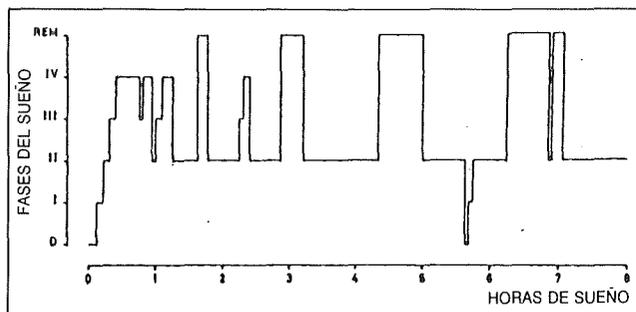


Fig. 2.—Distribución de las fases del sueño a lo largo de una noche en un adulto normal.

Si bien es habitual que al comienzo del sueño puedan observarse estas cinco fases en la sucesión descrita, estos distintos períodos no se presentan con regularidad ni su duración es tampoco constante. Así, en las primeras horas del sueño es habitual la sucesión de fases I-IV sin que se alcance la fase de REM, en tanto que en la segunda mitad se pasa con facilidad de la fase II a la fase REM, sin que se observen las fases intermedias (Fig. 2).

Variaciones fisiológicas de la duración y carácter del sueño

Los estudios poligráficos del sueño, junto con otras técnicas de evaluación objetiva y subjetiva^{20, 42} han hecho posible conocer con notable precisión la extensión de las variaciones fisiológicas en la duración y carácter del sueño. Es evidente que existe un factor de variabilidad interindividual en la duración del sueño, como lo pone de manifiesto, a modo de ejemplo, un estudio realizado recientemente en Finlandia sobre una muestra de más de 30.000 individuos³² (Tabla I). Además, cuando se han realizado estudios en los que se incluían sujetos seleccionados precisamente en función del carácter extremo de la duración de su sueño¹⁵, se ha comprobado que en los mismos existían diferencias en determinadas fases del sue-

Tabla I. FRECUENCIA DE DURACION DEL SUEÑO EN HOMBRES Y MUJERES EN UN ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

Horas de sueño	Número de individuos		
	Hombres	Mujeres	Total
≤ 4	63	77	140
5	282	253	535
6	1.324	1.236	2.560
7	5.009	4.531	9.540
8	6.525	7.179	13.704
9	1.490	2.140	3.630
≥ 10	344	459	803
Total	15.037	15.875	30.912

(De Partinen y cols³², modificada)

Tabla II. PATRONES DE SUEÑO EN SUJETOS NORMALES Y EN INDIVIDUOS MUY DORMIDORES

Fase (promedio en minutos)	Normales	Muy dormidores	Poco dormidores
Despierto	15,3	44,2*	11,3
I	17,9	17,3	8,1**
II	216,4	261,4	167,2**
III	34,3	22,5**	25,0
IV	40,9	47,4	53,3
REM	99,7	121,2*	65,2**
Densidad del REM	—	0,179	0,114

* $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$ al compararlos con el control

(De Hartmann¹⁵, modificada)

ño con respecto al conjunto de la población. Así los sujetos que se caracterizaban a sí mismos como muy dormidores (más de 9 h al día) pasaban más tiempo despiertos y en fase REM que los sujetos considerados normales, en tanto que los poco dormidores (menos de 6 horas al día) presentaban fundamentalmente una disminución de la fase II y del sueño REM (Tabla II). Curiosamente, la "densidad" del sueño REM, es decir el número de movimientos rápidos de los globos oculares por unidad de tiempo, era también mayor en los muy dormidores que en los poco dormidores.

Un elemento clave a tener en cuenta en cualquier aproximación al problema del insomnio es que la duración normal del sueño varía con la edad. De hecho, como se ha señalado⁴⁶, la edad parece ser el determinante fundamental del patrón del sueño en el hombre. La duración del mismo en un período de 24 horas varía desde alrededor de 16 horas en el neonato a aproximadamente 6,5 horas en el anciano. A su vez, la proporción de tiempo consumido en cada una de las fases del sueño varía con la edad y ello es particularmente notable en el caso del REM en los primeros años de la vida (Fig. 3). La duración global del sueño o de sus diversas fases no es el único elemento que cambia con la edad. Otras variables, que pueden tener un interés particular en cuanto a percepción subjetiva

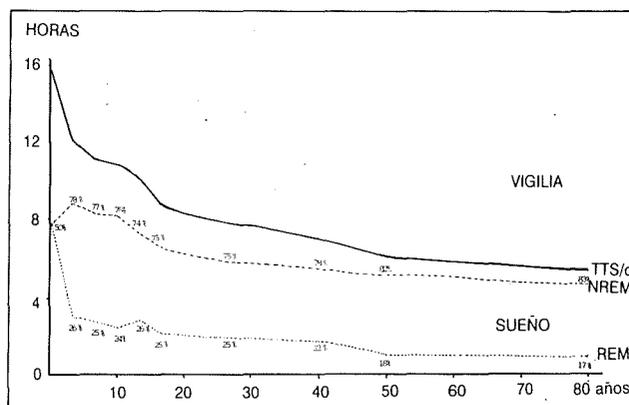


Fig. 3.—Esquema de la duración total del sueño y del sueño REM a lo largo de la vida (a partir de datos de H. Roffwarg, Science 152: 604-619, 1966).

de la calidad del sueño, como son el número de despertares, la latencia del sueño o el tiempo que se permanece despierto durante la noche, muestran una notable relación con la edad (Figs. 4 y 5). Además, es posible detectar que la eficacia del sueño, medida como la relación entre la cantidad total de sueño nocturno y cantidad total de tiempo en la cama, se mantiene relativamente estable durante las primeras décadas de la vida, para declinar después de manera progresiva con el tiempo^{22, 46} (Fig. 6).

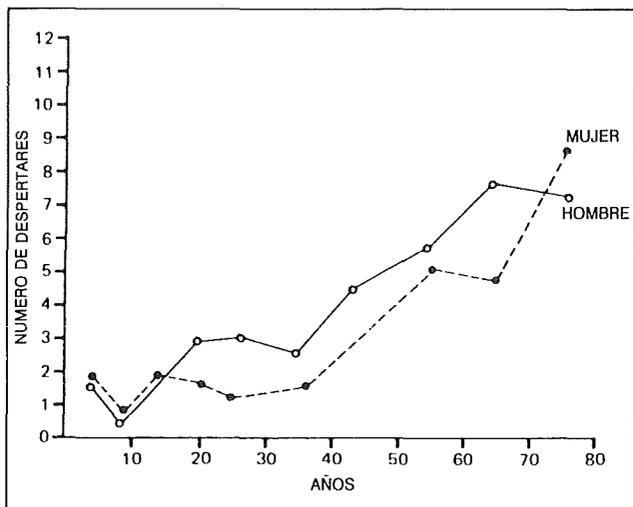


Fig. 4.—Número de despertares nocturnos en función de la edad (de Williams y cols⁴⁶).

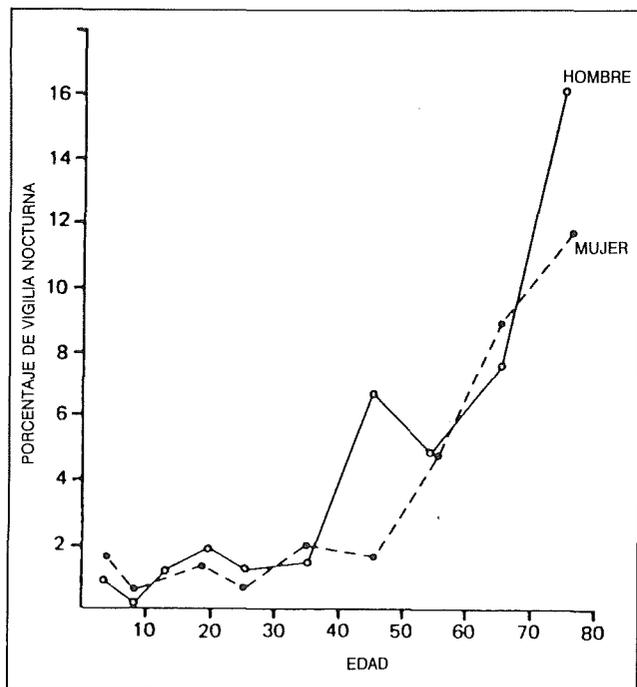


Fig. 5.—Porcentaje de vigilia nocturna en función de la edad (de Williams y cols⁴⁶).

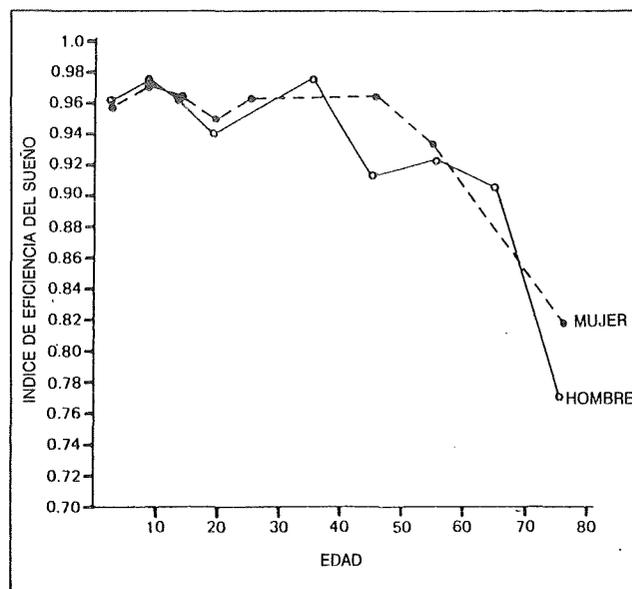


Fig. 6.—Cambios en el índice de eficiencia del sueño en función de la edad (de Williams y cols⁴⁶).

Bases bioquímicas y elementos reguladores del sueño

Del mismo modo que el análisis de los datos normales de variabilidad interindividual en el sueño nos permiten situar en su justo término los hallazgos en un paciente determinado, el conocimiento de las bases bioquímicas y elementos reguladores del sueño es de notable utilidad para alertar sobre posibles determinantes farmacológicos, conductuales o patológicos de un insomnio.

No es del caso hacer aquí una revisión sobre los conocimientos actuales en cuanto al substrato bioquímico del sueño y al papel que parecen jugar en el mismo diversos neurotransmisores⁹, pero sí vale la pena mencionar algunos extremos. Es del dominio público que la amfetamina, una sustancia que actúa como un agente adrenérgico indirecto a nivel del sistema nervioso central, es capaz de producir insomnio, perfectamente objetivable en los estudios con registro poligráfico³⁴, pero es también de interés el hecho de que la inhibición de la síntesis de serotonina, que se consigue selectivamente mediante la administración de p-clorofenilalanina, produce supresión total del sueño en animales de experimentación⁹. Parece evidente, pues, que distintos tipos de intervención farmacológica, a nivel de un neurotransmisor u otro^{21, 37, 38}, o aparentemente desligados de los mismos³⁵, pueden alterar no tan sólo el patrón bioeléctrico del sueño, sino la cantidad total del mismo, al interferir de un modo u otro con su substrato bioquímico.

Otro elemento fundamental viene dado por la naturaleza circadiana del sueño. Cuando el hombre, o un animal de experimentación, vive durante un período prolongado en un ambiente en el que no existen indicadores de tiempo desarrolla un ciclo de sueño-vigilia cuyo período, por lo habitual, difiere ligeramente del de 24 horas, acoplándose perfectamente al ciclo de variación de la temperatura interna corporal^{1, 45}, y que se mantiene con una estabilidad notable³³. El acoplamiento de la duración del sueño al ritmo circadiano de la temperatura corporal se observa

incluso en casos en los que hay una aparente desincronización entre aquélla y el ritmo de sueño⁸. Esta dependencia, que es probablemente más marcada (o incluso privativa) en el sueño REM¹¹, explica numerosos aspectos del insomnio asociado a viajes rápidos a lo largo de varias zonas horarias, así como del que se crea en determinados turnos laborales, y plantea interesantes posibilidades de intervención farmacológica¹³.

Por último, resulta obvio que diversos procesos patológicos pueden interferir en el patrón de sueño y aunque una discusión de estas influencias quedaría aquí del todo fuera de lugar, cabe comentar que la depresión, un trastorno en el que parecen participar tanto déficits en la neurotransmisión a nivel cerebral como alteraciones en el ajuste circadiano¹⁴, se caracteriza notablemente por cambios tanto subjetivos como objetivos en el sueño nocturno¹⁶.

Estudios poligráficos del sueño en pacientes con insomnio

Resultaría del todo abusivo considerar que los registros poligráficos del sueño constituyen el instrumento único de evaluación de los pacientes con insomnio. Existen numerosos elementos de información, comenzando por una historia clínica cuidadosa y el uso de agendas de sueño², que juegan un papel clave en el diagnóstico y, a menudo, en la aproximación terapéutica al problema. No obstante, el carácter rotundamente objetivo del análisis poligráfico del sueño hace que éste contribuya al avance de nuestros conocimientos sobre el insomnio, facilite una clasificación racional de las diversas modalidades de este trastorno y ofrezca una base insustituible para el estudio de los efectos de los hipnóticos en el hombre.

El estudio del sueño mediante registro poligráfico permite no sólo cuantificar las distintas fases, sino establecer con precisión la latencia del mismo (que, curiosamente cambia poco con la edad¹⁶), calcular el tiempo total que el sujeto permanece despierto después del inicio del sueño (lo que sí aumenta con la edad¹⁶) y, si el tiempo de registro se mantiene constante, medir la eficiencia global del sueño, en función de estas últimas variables. Uno de los primeros trabajos publicados, que incluía una comparación de los registros en un grupo de buenos dormidores con una serie de sujetos con dificultades en el sueño, apuntaba hacia una disminución en el porcentaje de REM en el grupo de insomnes, sin modificación en el número de períodos de REM. Estudios posteriores han demostrado que este hallazgo no es universal. De hecho, hay que admitir que a menudo los hallazgos poligráficos en pacientes con insomnio no son más que triviales y que lo que domina es el aumento de la latencia del sueño o del tiempo que el sujeto está despierto después de iniciarse aquél. A este respecto, es interesante constatar que se han realizado estudios destinados a comparar la apreciación subjetiva de la latencia del sueño, por parte del paciente, con los datos del registro poligráfico. En uno de los más recientes, e interesantes, la correlación entre ambas medidas era distinta en el caso de sujetos normales y de pacientes con insomnio. En sujetos normales se apreciaba una buena correlación cuando el inicio del sueño en el trazado electroencefalográfico venía definido por la primera aparición de fase II, en tanto que en diversos grupos de insomnes la correlación era mejor al definir la latencia como el tiempo transcurrido entre el momento de cerrar

Tabla III. DIFERENCIAS ENTRE LA ESTIMACION SUBJETIVA Y LA EVALUACION ELECTROENCEFALOGRAFICA DE LA LATENCIA DEL SUEÑO

Grupos	Noche	Estimación subjetiva Evaluación EEG (promedio min)	
		Referencia: Primer episodio fase II	Referencia: Primeros 15 min íntegros fase II
Buenos dormidores	1. ^a	0,9	- 8,4
	2. ^a	- 0,9	- 21,9
	3. ^a	- 1,6	- 14,7
Insomnio sin hallazgos objetivos	1. ^a	14,2	5,8
	2. ^a	13,1	1,2
	3. ^a	10,4	- 2,7
Insomnio psicofisiológico	1. ^a	20,2	8,9
	2. ^a	19,9	2,6
	3. ^a	18,8	- 3,3
Insomnio en pacientes con problemas médicos	1. ^a	33,9	13,9
	2. ^a	24,3	2,0
	3. ^a	23,8	- 1,9
Insomnio en pacientes con depresión	1. ^a	54,4	44,0
	2. ^a	85,4	63,6
	3. ^a	30,2	14,4

(De Hauri y Olmstead¹⁹ modificada)

las luces y el comienzo de los primeros 15 minutos de fase II no interrumpida por brote alguno de fase I o de estado despierto, en el análisis del trazado¹⁹ (Tabla III).

Al evaluar la contribución del análisis poligráfico del sueño a nuestros conocimientos sobre el insomnio resulta obligado hacer referencia a la caracterización, en 1973, del síndrome de insomnio con apnea del sueño¹⁴, condición que constituye hoy día la principal indicación de estudio poligráfico del sueño^{31, 40} y que es objeto continuado de preocupación, dadas sus repercusiones fisiopatológicas^{36, 4}. Es interesante señalar, asimismo, que este tipo de evaluaciones ha llevado a describir un síndrome de insomnio de rebote, al interrumpir la administración de determinados hipnóticos²⁶, y también a perfilar las características del denominado insomnio psicofisiológico persistente¹⁸. Además, estos estudios han permitido situar en su justo término el papel de la actividad mioelétrica nocturna en el insomnio²⁴. Por último, cabe mencionar la identificación de un tipo de insomnio caracterizado específicamente por un cambio de fase en el ritmo circadiano⁷, y las intrigantes sugerencias sobre las relaciones entre ritmos circadianos y ultradianos y las manifestaciones electroencefalográficas y subjetivas de algunos tipos de depresión^{3, 12}.

Si bien es obvio que, como indicara ya Kleitman²⁸ y han enfatizado otros autores²³, el registro poligráfico no puede ser nunca el único instrumento de evaluación del sueño, parece razonable admitir que existen aún numerosas lagunas en nuestro conocimiento y que este tipo de estudios puede contribuir a esclarecerlas. La figura 7, por ejemplo, recoge los hipnogramas de dos pacientes de edades semejantes aquejados de un insomnio en el que domina primordialmente el aumento del tiempo que el sujeto está despierto después de iniciado el sueño. En uno de ellos la cantidad de sueño REM puede considerarse nor-

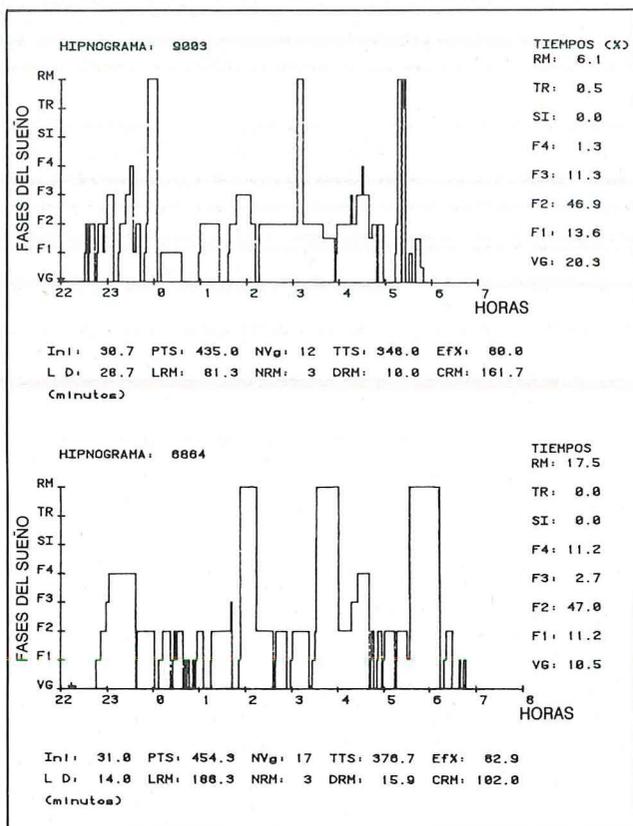


Fig. 7.—Hipnograma de dos sujetos con insomnio de características subjetivas muy semejantes.

mal en tanto que en el otro está claramente disminuida. Es posible que esta distinción refleje una direccionalidad real en el tipo de insomnio, por otra parte no detectable en la historia clínica, o puede simplemente que no sea más que una consecuencia de la variabilidad de esta fase de una noche a otra, observada en algunos estudios²³. En cualquier caso, parece evidente que los registros poligráficos del sueño pueden jugar un papel primordial en el estudio del insomnio y en el establecimiento de métodos de análisis y criterios de clasificación de las diversas formas de este trastorno^{6, 17, 27}. De hecho, es posible que formas más elaboradas de estudio de la actividad eléctrica cerebral, tales como el análisis espectral de la misma, puedan aportar elementos diferenciadores en circunstancias en las que la simple cuantificación de las fases del sueño no revele anomalía alguna¹³.

Bibliografía

- Aserinsky E y Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953.
- Bastuji H y Jouvet M. Interet de l'agenda de sommeil pour l'etude des troubles de la vigilance. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 60: 299-305, 1985.
- Beersma DGM, Daan S y Van den Hoofdakker RH. Distribution of REM latencies and sleep phenomena in depression as explained by a single ultradian rhythm disturbance. *Sleep* 7: 126-136, 1984.
- Borbely AA y Neuhaus HV. Circadian rhythm of sleep and motor activity in the rat during skeleton photoperiod, continuous darkness, and continuous light. *J Comp Physiol* 128: 37-46, 1978.
- Coates TJ, Killen JD, George J, Marchini E, Silverman S, Hamilton S y Thoresen C. Discriminating good sleepers from insomniacs using all night polysomnograms conducted at home. *J Nerv Ment Disease* 170: 224-230, 1982.
- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, Karacan I, Kupfer DJ, Lemmi H, Miles LE, Orr WC, Phillips ER, Roth T, Sassin JF, Schmidt HS, Weitzman ED y Dement WC. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA* 247: 997-1.003, 1982.
- Czislis CA, Moore-Ede MC y Coleman RM. Resetting circadian clocks: applications to sleep disorders, medicine and occupational health. En "Sleep/Wake disorders: Natural history, epidemiology and long-term evolution". Editado por Guilleminault C y Lugaresi E. Raven Press, Nueva York 1983.
- Czislis CA, Weitzman ED, Moore-Ede M, Zimmerman JC y Knauer RS. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 210: 1.264-1.267, 1980.
- Delorme F, Froment JL y Jouvet M. Suppression du sommeil par la p-clorométhamphétamine et la p-clorophenylalanine. *CR Séances Soc Biol* 160: 2.347-2.351, 1966.
- Dement WC y Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 9: 675-690, 1957.
- Dinges DF. Differential effects of prior wakefulness and circadian phase on nap sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 64: 224-227, 1986.
- Editorial. Depression and curtailment of sleep. *Br Med J* 4: 543, 1975.
- Freedman RR. EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 63: 408-413, 1986.
- Guilleminault C, Eldridge FL y Dement WC. Insomnia with sleep apneas: a new syndrome. *Science* 181: 856-858, 1973.
- Hartmann EL. The functions of sleep. Yale University Press, New Haven 1973.
- Hauri P. Sleep in depression. *Psychiatr Annals* 4: 45-62, 1974.
- Hauri PJ. A cluster analysis of insomnia. *Sleep* 6: 326-338, 1983.
- Hauri PL y Fisher J. Persistent psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep* 9: 38-53, 1986.
- Hauri P y Olmstead E. What is the moment of sleep onset for insomniacs? *Sleep* 6: 10-15, 1983.
- Johns MW, Egan P, Gay TJA y Masterton JP. Sleep habits and symptoms in male medical and surgical patients. *Br Med J* 2: 509-512, 1970.
- Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163: 32-41, 1969.
- Kahn E y Fisher C. The sleep characteristics of the normal aged male. *J Nerv Ment Dis* 148: 447-493, 1969.
- Kales A y Bixler EO. Sleep profiles of insomnia and hypnotic drug effectiveness. En "Behavior and brain electrical activity". Editado por Burch N y Altshuler HL. Plenum Publishing Corporation, Nueva York 1975, pp. 8191.
- Kales A, Bisler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Caldwell AB y Cadieux RJ. Biopsychobehavioral correlates in insomnia. I: role of sleep apnea and myoclonus nocturnus. *Psychosomatics* 23: 589-600, 1982.
- Kales A y Kales JD. Evaluation and treatment of insomnia. Oxford University Press, Nueva York 1984.
- Kales A, Scharf MB y Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 201: 1.039-1.041, 1978.
- Kales JD, Soldatos CR y Kales A. Diagnosis and treatment of sleep disorders. En "Treatment of mental disorders". Editado por Greist JH, Jefferson JW y Spitzer RL. Oxford University Press, Nueva York 1982, pp. 473-500.
- Kleitman N. Sleep and wakefulness. The University of Chicago Press, Chicago 1963, 2.ª ed.
- Koella WP. Neurotransmitters and sleep. En "Psychopharmacology of sleep". Editado por Wheatley D. Raven Press, Nueva York 1981, pp. 19-52.
- Monroe LJ. Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *J Abnorm Psychol* 72: 255-264, 1967.
- Oswald I. Assessment of insomnia. *Br Med J* 283: 874-875, 1981.
- Partinen M, Kaprio J, Koskenvuo M y Langinvainio H. Sleeping habits, sleep quality, and use of sleeping pills: a population study of 31.140 adults in Finland. En "Sleep/Wake disorders. Natural history, epidemiology and long-term evolution". Editado por Guilleminault C y Lugaresi E. Raven Press, Nueva York 1983.

33. Pihendrigh CS y Daan S. *A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents*. J Comp Physiol 106: 223-253, 1976.
34. Rechtschaffen A y Maron L. *The effect of amphetamine on the sleep cycle*. Electroenceph Clin Neurophysiol 16: 438-445, 1964.
35. Sagalés MT. *Modificaciones farmacológicas de la fisiología del sueño*. Med Clin (Barcelona) 62: 123-127, 1974.
36. Sagalés MT. *Síndromes de apnea del sueño*. Med Clin (Barcelona) 86: 150-151, 1986.
37. Sagalés T y Erill S. *Effects of central dopaminergic blockade with pimozide upon the EEG stages of sleep in man*. Psychopharmacologia (Berlín) 41: 53-56, 1975.
38. Sagalés T, Erill S y Domino EF. *Differential effects of scopolamine and chlorpromazine on REM and NREM sleep in normal male subjects*. Clin Pharmacol Ther 10: 522-529, 1969.
39. Schwartz BA, Guillebaud G y Fishgold H. *Etudes electroencephalographiques sur le sommeil de nuit*. Presse Méd 71: 1.474-1.476, 1963.
40. Soldatos CR, Kales A y Kales JD. *Management of insomnia*. Annu Rev Med 30: 301-312, 1979.
41. Thawley SE (ed). *Sleep apnea syndromes. The Medical Clinics of North America*, vol 69. WB Saunders, Filadelfia 1985.
42. Tune GS. *Sleep and wakefulness in normal human adults*. Br Med J 2: 269-271, 1968.
43. Turek FW y Losee-Olson S. *A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock*. Nature 321: 167-168, 1986.
44. Wehr TA y Goodwin FK (eds). *Circadian rhythms in psychiatry*. Boxwood, Pacific Grove, California 1983.
45. Wever RA. *The circadian system of man*. Springer, Berlín 1979.
46. Williams RL, Karacan I y Hirsch CJ. *Electroencephalography (EEG) of human sleep: Clinical applications*. John Wiley and Sons, Nueva York 1974.

TRACRIUM*

Besilato de Atracurio

ACCION TERAPEUTICA. El besilato de atracurio, principio activo de TRACRIUM es un agente bloqueante neuromuscular que paraliza los músculos esqueléticos al inhibir la transmisión colinérgica y que posee la ventaja de degradarse espontáneamente en condiciones fisiológicas de pH y temperatura. La duración del bloqueo neuromuscular que produce el TRACRIUM no depende de su metabolismo y excreción por hígado y riñón. Por tanto, la duración de su acción no está afectada por las alteraciones renal, hepática o circulatoria. Es posible que las esterases plasmáticas no específicas produzcan un cierto grado de descomposición. Los análisis realizados en plasma de pacientes con deficiencias de pseudocolinesterasas han demostrado que la inactivación de TRACRIUM no se encuentra afectada. **COMPOSICION.** Cada ampolla de TRACRIUM 5 ml contiene: besilato de atracurio, 50 mg; agua c.s. para, 5 ml. Cada ampolla de TRACRIUM 2,5 ml contiene: besilato de atracurio 25 mg; agua c.s. para, 2,5 ml. **INDICACIONES.** TRACRIUM es un agente bloqueante neuromuscular competitivo o no despolarizante altamente selectivo. TRACRIUM se utiliza en anestesia para relajar la musculatura esquelética durante una amplia variedad de procedimientos quirúrgicos y para facilitar la ventilación controlada. TRACRIUM está especialmente indicado para la práctica de la intubación endotraqueal cuando se desee una subsiguiente relajación muscular. TRACRIUM está indicado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la sección cesárea. **POSOLOGIA. Administración por inyección. Adultos:** La dosis recomendada es de 0,3-0,6 mg/kg por vía intravenosa (dependiendo de la duración del bloqueo que se precise) que proporcionará una relajación durante 15-35 minutos. El bloqueo total puede prolongarse con dosis suplementarias sucesivas de 0,1-0,2 mg/kg, sin que se produzcan riesgos de acumulación del fármaco. Normalmente la intubación endotraqueal se puede realizar a los 90 segundos de administrada una inyección intravenosa de 0,5-0,6 mg/kg de TRACRIUM. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede invertirse de una forma rápida y permanente administrando dosis normales de neostigmina precedidas de la administración de atropina. La recuperación del paciente con bloqueo total, sin utilizar neostigmina, se produce en unos 35 minutos según se ha podido determinar mediante el ensayo de la restauración de la respuesta tetánica al 95% de la función neuromuscular normal. **Administración por infusión.** TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular durante operaciones quirúrgicas largas mediante la administración en forma de infusión continua de 0,3-0,6 mg/kg/hora. TRACRIUM puede ser administrado por infusión durante cirugía de bypass cardiopulmonar a los niveles recomendados de infusión. La hipotermia inducida a temperatura corporal de 25° C a 26° C reduce el grado de inactivación del atracurio; por tanto, se deberá mantener el bloqueo neuromuscular completo mediante la mitad de los niveles de infusión originales a estas temperaturas. TRACRIUM es compatible con las siguientes soluciones para infusión en los tiempos establecidos: **Solución para infusión:** infusión intravenosa de cloruro sódico BP (0,9% p/v), período de estabilidad 24 horas; infusión intravenosa glucosada BP (5% p/v), período de estabilidad 8 horas; solución de Ringer USP, período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa BP de cloruro sódico (0,18% p/v) y glucosa (4% p/v), período de estabilidad 8 horas; infusión intravenosa compuesta de lactato sódico BP (solución Hartmann's para inyección), período de estabilidad 4 horas. Cuando se diluye en estas soluciones para proporcionar concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml o superiores, las soluciones resultantes serán estables a la luz natural para los períodos establecidos a temperaturas superiores a 30° C. **Niños:** La dosis recomendada para los niños mayores de un año de edad es similar a la de los adultos sobre la base de mg/kg. **Anclanos y pacientes de alto riesgo.** TRACRIUM puede ser utilizado a la dosis normal en ancianos y aquellos pacientes que presenten fallos respiratorios, renales o hepáticos. **NORMAS DE ADMINISTRACION.** TRACRIUM sólo deberá ser administrado por vía intravenosa. TRACRIUM no deberá mezclarse en la jeringa con tiopentona ni con ninguna sustancia alcalina, ya que su pH inactiva al TRACRIUM. **CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.** No se han descrito contraindicaciones para la utilización de TRACRIUM, excepto en los casos conocidos de hipersensibilidad al besilato de atracurio. **AL IGUAL QUE SUCEDER CON OTROS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, TRACRIUM PARALIZA LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS ADEMAS DE LOS OTROS MUSCULOS ESQUELETICOS, CON LO QUE SE DEBERA APLICAR EN LUGAR DONDE SE TENGA FACIL ACCESO A LA INTUBACION ENDOTRAQUEAL Y VENTILACION ARTIFICIAL.** TRACRIUM se debe administrar con precaución en pacientes con miastenia gravis, otras enfermedades neuromusculares y desórdenes electrolíticos severos en los que se ha evidenciado una potenciación de otros agentes no despolarizantes. Aun cuando los estudios en animales han indicado que TRACRIUM no tiene efectos adversos sobre el desarrollo fetal, es importante que se utilice con mucha precaución, como sucede con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, en mujeres embarazadas. TRACRIUM puede ser utilizado para el mantenimiento de la relajación neuromuscular durante la sección cesárea, ya que el atracurio no atraviesa la placenta en proporciones clínicamente significativas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pueden ser más susceptibles a los efectos de una hipotensión transitoria. En estos pacientes, TRACRIUM debe ser administrado lentamente en dosis fraccionadas. Cuando se seleccione una vena pequeña como lugar de inyección de TRACRIUM, se recomienda su lavado con suero salino fisiológico. Cuando se administren otros fármacos anestésicos a través de la misma aguja o cánula fija utilizados para la administración de TRACRIUM, es importante que entre la administración de cada fármaco se iriunda solución salina fisiológica. **INCOMPATIBILIDADES E INTERACCIONES.** El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede incrementarse por el uso simultáneo de anestésicos inhalantes como el halotano. El bloqueo neuromuscular producido por TRACRIUM puede aumentarse si se administra simultáneamente con antibióticos aminoglucoídos (tales como la neomicina) y polipeptídicos (como la polimixina). No se debe administrar un relajante muscular despolarizante como cloruro de suxametonio para prolongar los efectos del bloqueo neuromuscular producidos por agentes de bloqueo no-despolarizantes como atracurio, ya que esto desembocaría en un bloqueo en fase 2 difícil de invertir con fármacos anticolinérgicos. **EFFECTOS SECUNDARIOS.** TRACRIUM no tiene efectos vagales ni es bloqueante ganglionar, pero al igual que sucede con otras sustancias bloqueadores neuromusculares, no puede ser excluida la posibilidad de que aparezca una liberación de histamina con sus efectos hipotensores transitorios. Se han señalado casos asociados al uso de TRACRIUM de rubor e hipotensión transitoria, que han sido atribuidos a liberación de histamina. También se han señalado rarísimos casos de broncoespasmo y reacciones anafilácticas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO.** En el hipotético caso de una sobredosis el paciente deberá ser tratado con atropina y neostigmina y mantenido bajo ventilación artificial hasta que aparezca la respiración espontánea. **CONDICIONES DE CONSERVACION.** Consérvese, entre 2 y 8° C, protegido de la luz. Evítase la congelación. Son admisibles períodos cortos de tiempo a temperaturas de 30° C, sólo para permitir el transporte o almacenamiento temporal. No deberán utilizarse ampollas de TRACRIUM que lieven abiertas cierto tiempo. **PRESENTACION Y P.V.P. I.V.A.** TRACRIUM 5 ml. Envase con 5 ampollas de 5 ml, 3.747,— Pts. TRACRIUM 2,5 ml. Envase con 5 ampollas de 2,5 ml, 1.948 Pts.

ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO

*MARCA DE FABRICA

