

Tratamiento del insomnio en Medicina Aeronáutica

M. Martínez Ruiz¹*Med Mil (Esp) 2003; 59 (4): 14-22*

RESUMEN

El insomnio y su tratamiento farmacológico pueden ser la causa de incidentes y accidentes aéreos. La normativa aeronáutica internacional sólo autoriza, de modo excepcional, el consumo de hipnóticos no benzodiazepínicos tipo zolpidem o zopiclona. Sin embargo, recientemente se ha comercializado un nuevo hipnótico no benzodiazepínico, zaleplon, cuyas propiedades farmacológicas superan, en interés medico-aeronáutico, a las de éstos últimos. Zaleplon pertenece a una nueva familia, las pirazolopirimidinas, con especial actividad sobre el subtipo 1 del receptor GABA_A. Su singular perfil farmacocinético lo hace convertirse en un hipnótico "a demanda", especialmente interesante en actividades de gran precisión, como son las que tienen lugar en el ambiente aeronáutico, eliminando la posibilidad de utilizarlo pautado. Produce un sueño fisiológico, breve y reparador, carece de efectos de resaca y de rebote, no dificulta las tareas de precisión, no altera el perfil de memoria, no produce dependencia y sus suaves efectos hipnóticos puros han desaparecido completamente a las 5 horas de su administración. En este artículo se revisan las propiedades farmacológicas de zaleplon, con especial énfasis en aquellas especialmente importantes en Medicina Aeronáutica. Se concluye que zaleplon puede convertirse en el hipnótico con mayores garantías de seguridad aeronáutica.

PALABRAS CLAVE: Insomnio. Hipnóticos. Zaleplon. Medicina Aeronáutica.

INTRODUCCIÓN

El insomnio, entendido como la dificultad para conciliar o mantener el sueño, es el trastorno de sueño más frecuente. Se estima que puede afectar hasta al 40 % de la población adulta y que, del total de sujetos insomnes, un 25 % de los mismos sufre insomnio crónico (1). En España los datos apuntan a que una tercera parte de la población, es decir unos 13 millones de personas, padece insomnio de forma intermitente o crónica. Sin embargo, no existen datos específicos de la prevalencia del insomnio en la población laboral aeronáutica, pero sin duda se pueden extrapolar a los de la población en general, incrementándose significativamente en virtud de las peculiaridades del ambiente aeronáutico (2).

En efecto, en Medicina Aeronáutica el tema del sueño y su relación con la fatiga de vuelo, y así con la seguridad de vuelo, es de enorme trascendencia. En el ambiente aeronáutico, el insomnio breve o transitorio relacionado con operaciones aéreas prolongadas o nocturnas, con el fenómeno de desincronización circadiana o con el síndrome *jet lag*, puede contribuir a la aparición de la fatiga de vuelo, con el riesgo final de incidentes o accidentes aéreos (3,4). La necesidad de garantizar un sueño reparador, sin efectos que comprometan la seguridad de vuelo, llega a ser imperiosa en el medio aeronáutico, tanto para el piloto como para el tripulante de cabina de pasajeros.

Sin duda es tan peligroso volar sin dormir como hacerlo bajo los efectos de un medicamento hipnótico. La aceptación de un hip-

nótico para el medio aeronáutico es la mayor garantía de seguridad para el resto de ambientes. El ambiente aeronáutico exige la máxima seguridad farmacológica, sin que se puedan o deban utilizar fármacos que presenten efectos adversos residuales, potenciales o reales, sobre el sistema nervioso central y periférico que puedan afectar al rendimiento psicomotor (*performance*) o al nivel de alerta (*arousal*)" (2).

El personal de vuelo debe encontrarse siempre en perfectas condiciones psicofísicas lo que obliga a que, ante un problema de salud, éste tenga prioridad absoluta sobre su tratamiento y que, en el caso de se precise tratamiento farmacológico, se deberán seleccionar sólo aquellos fármacos seguros, compatibles con el vuelo, autorizados por la autoridad aeronáutica y controlados por un médico de vuelo o médico examinador aéreo. Aún en estas condiciones, todo nuevo medicamento debería ser ensayado previamente en tierra para evitar fenómenos de idiosincrasia (5).

De lo anterior se deduce que el insomnio secundario es, por definición, incompatible con el vuelo, dado que siempre prevalece el principio de la enfermedad, física o psíquica, sobre el del tratamiento médico (5). Sin embargo, el insomnio primario, generalmente psicofisiológico y no asociado a otros trastornos relacionados, plantea una serie de problemas que afectan a la seguridad aérea, tanto si no se trata como si se trata con hipnóticos. Evidentemente se deben agotar las medidas no farmacológicas antes de recurrir a los hipnóticos. En el campo de la Medicina Aeronáutica las medidas preventivas no farmacológicas constituyen el primer escalón terapéutico. En el insomnio primario se deben llevar a cabo medidas preventivas del tipo consejo terapéutico, encaminado a la educación del paciente e higiene de sueño. Pero, si se precisan hipnóticos, obviamente éstos no deberán comprometer la seguridad de vuelo, tratando de que sus características farmacológicas se parezcan lo más posible al hipnótico "ideal" (rápida acción y eliminación, sueño fisiológico y reparador, ausencia de efectos adversos, residuales o de rebote) no estando autorizados hipnóticos del tipo

¹ Toel. Médico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa.

Dirección para correspondencia: Dr. Mario Martínez Ruiz. Servicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Defensa. Glorieta del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Recibido: 28 de enero de 2003.

Aceptado: 9 de abril de 2003.

de los antidepresivos, neurolépticos, antihistamínicos de primera generación o benzodiacepinas clásicas (2).

En un intento por utilizar medios fisiológicos, a priori puede resultar interesante el uso de melatonina en el medio aeronáutico (6-9). En efecto, la melatonina es una hormona que se sintetiza en la glándula pineal. Esta glándula regula el ciclo sueño-vigilia, de modo que la oscuridad estimula la síntesis y liberación de melatonina (10,11). Sin embargo, en el hombre, en clara oposición con lo que sucede en el resto del reino animal, la glándula pineal ha perdido su desarrollo, de modo que con la edad incluso se atrofia y calcifica, perdiendo notoriamente su papel en el ciclo diurno-nocturno, explicándose así el cambio del patrón normal de sueño que acontece con la edad en el humano. No obstante, este hecho no debe inducir a error. Las hormonas no siempre se relacionan bien con la cantidad, sino con su potencia biológica. Además, la melatonina, como el resto de hormonas, participa de otros circuitos neurohormonales que hacen peligrosa su utilización indiscriminada. En el momento actual no existen evidencias científicas que avalen su utilización como hipnótico en pacientes sin déficit de melatonina (12,13). No se ha encontrado la dosis terapéutica eficaz, tampoco se ha alcanzado un consenso sobre la hora ideal para la administración y la duración del tratamiento y, por último, no existe garantía completa sobre su seguridad. En España, la melatonina no se está comercializada.

Por todo ello, el tratamiento farmacológico del insomnio se ha basado fundamentalmente en el consumo de hipnóticos tipo benzodiacepínicos, también conocidos como tranquilizantes menores, sedantes o ansiolíticos (14). En general, son las benzodiacepinas de vida de eliminación corta las que se utilizan como hipnóticos de elección (triazolam, flunitrazepam, midazolam, etc.). Quizás es este sentido, las benzodiacepinas más estudiadas en el ambiente aeronáutico hayan sido el triazolam³, de vida media de eliminación de unas 3 horas, y el temazepam (3,15,16), profármaco de oxazepam, con una vida media de eliminación de unas 8 horas, éste último no comercializado en España.

Las benzodiacepinas, sin embargo, además de inducir el sueño, poseen otros efectos colaterales que las hacen ser extremadamente peligrosas en ciertos ambientes como el aeronáutico: son relajantes musculares, producen somnolencia diurna, disminuyen el nivel de atención, de concentración, de memoria y de precisión al día siguiente (fenómeno de resaca), tienen efecto rebote provocando un insomnio de mayor intensidad al suspender bruscamente el tratamiento, crean dependencia y tolerancia (fenómeno de retirada) y, por último, potencian los efectos depresores del alcohol (14,17,18).

En los últimos años se han introducido paulatinamente, en el tratamiento del insomnio, los denominados hipnóticos no benzodiacepínicos que, aunque funcionalmente actúan sobre el mismo receptor nervioso que las benzodiacepinas (el receptor benzodiacepínico-GABA_A), lo hacen sobre un lugar propio más específico del mismo receptor y con especial efecto sobre el sueño (subtipo 1) (19-22).

El objetivo prioritario de la Medicina Aeronáutica es garantizar la seguridad de vuelo. Para conseguirlo es preciso que el personal de vuelo se encuentre en las óptimas condiciones psicofísicas. Problemas como el insomnio o su tratamiento ponen en serio peligro la seguridad de vuelo. Indudablemente es importante realizar un tratamiento adecuado que intente minimizar al máximo las consecuencias del sueño no reparador utilizando las herramientas tera-

péuticas que resulten más eficaces en cada caso. El tratamiento del insomnio se hará siempre desde una perspectiva multifactorial que abarcará, desde medidas psicofarmacológicas, hasta intervenciones cognitivo-conductuales y educativas dependiendo de la etiología del cuadro (23-25).

Debido a los efectos residuales de las benzodiacepinas ya comentados, la normativa europea aeronáutica admite como hipnóticos, con reservas y siempre bajo prescripción médico-aeronáutica, a los análogos de las benzodiacepinas, hipnóticos no benzodiacepínicos, zolpidem y zopiclona (26). Sin embargo, zopiclona, un hipnótico perteneciente a la familia de las ciclopirrolonas, además de poseer una vida media de eliminación de unas 5 horas, y por tanto con efectos hasta 20 horas después de la toma, presenta potenciales efectos residuales a priori incompatibles con la seguridad aeronáutica, pese a los estudios comparativos realizados frente a la melatonina (27). Por el contrario, zolpidem, una imidazopiridina, resulta más selectivo sobre el sueño y se elimina más rápidamente que las benzodiacepinas, estimándose que doce horas después de su toma no existen cantidades activas en sangre como para esperar efectos indeseables (su vida media de eliminación es de 2,5 horas) (3). Por lo demás, aún cuando inicialmente se pensó que carecía de efectos residuales benzodiacepínicos, lo que lo hacía tan seguro como la propia melatonina en el ambiente aeronáutico (28), el tiempo ha demostrado que, aunque zolpidem sea un buen hipnótico no benzodiacepínico, ciertamente puede crear confusión, alteraciones de memoria, dependencia, tolerancia y disminución en las habilidades y tareas de precisión mientras se está bajo sus efectos, especialmente en las primeras dosis, presentando un perfil farmacológico similar a triazolam.

Zaleplon es un nuevo hipnótico que se comporta como un inductor del sueño no benzodiacepínico indicado en el tratamiento del insomnio de conciliación, especialmente en el insomnio breve o transitorio, como el asociado a cambios de turnos laborales, viajes o síndrome *jet lag* (29). Pertenece a la clase química de las pirazolopirimidinas, no relacionado estructuralmente con las benzodiacepinas. Se comporta como un agonista selectivo del subtipo 1 de receptores benzodiacepínicos (omega-1) en el complejo del receptor GABA_A cerebral (30). Sus propiedades farmacológicas se han evaluado en numerosos estudios en voluntarios sanos, ancianos y no ancianos. En todos ellos se ha demostrado que zaleplon induce un sueño rápido y de calidad óptima, sin efectos residuales más allá de las cuatro horas de su administración, ni sobre la actividad motora, ni sobre el rendimiento, ni sobre la memoria (29,31).

INSOMNIO: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El insomnio se manifiesta de distintas formas: como dificultad para conciliar el sueño o para mantenerse dormido, en forma de despertares frecuentes, como despertares tempranos o precoces, como mala calidad de sueño, etc (32-36).

De acuerdo a su duración, la *American Academy of Sleep Medicine* clasifica al insomnio en tres tipos (1):

1. Agudo o transitorio, si su duración es inferior a una semana. En realidad suele tratarse de un trastorno en el ajuste o control del sueño, ya que suele deberse a situaciones puntuales de estrés (nuevos trabajos, actividad desmesurada,

viajes, exámenes, etc.). A menudo ocurre con nuevas o similares situaciones de estrés (34).

2. Subagudo o de corta duración, si persiste entre una semana un máximo de tres meses. Se asocia a situaciones más persistentes de estrés (muerte o enfermedad de un ser querido) o de factores ambientales (ruido, turnos nocturnos de trabajo).
3. Crónico o grave, si se prolonga por un periodo superior a tres meses. Se asocia a una gran variedad de trastornos.

Según el momento en el que se produce, el insomnio también se puede dividir en:

- a) De conciliación, si se da al inicio de la noche y se caracteriza por la dificultad para conciliar el sueño. Suele deberse a situaciones de ansiedad o tensión.
- b) De mantenimiento, si la persona despierta a mitad de la noche y permanece así varias horas. Suele asociarse a fases depresivas.
- c) De fin de noche, si se trata del despertar precoz.

Por último, una tercera categoría, distingue entre:

- I. Insomnio primario, de carácter psicofisiológico, normalmente acompañado de manifestaciones psicósomáticas de ansiedad, una fuerte activación fisiológica y pensamientos distorsionantes sobre el dormir (33). Generalmente coincide con el transitorio o de corta duración.
- II. Insomnio secundario, asociado a trastornos médicos, psiquiátricos o al consumo de distintas sustancias. Generalmente se asocia al grave o crónico, en el que existe una condición médica subyacente o asociada, incluyendo otros trastornos del sueño (síndromes de piernas inquietas, síndromes de apnea de sueño, trastornos psiquiátricos, enfermedades físicas, alteración del ritmo vigilia-sueño, consumo de sustancias o fármacos).

EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de la OMS el insomnio afecta a más del 30 % de la población (27-35%), para la que suele tratarse de un trastorno crónico (en un 40% de los casos se prolonga más de cinco años) de claro predominio del sexo femenino sobre el masculino (proporción 4:3). Aproximadamente el 7% de la población consume hipnóticos, y un 1% los consume 30 días o más al año (1).

Las consecuencias del insomnio son: somnolencia diurna, accidentes de conducción, siestas diurnas, agresividad, peor concentración, pérdida de memoria, problemas sociales. Las consecuencias sociales, sanitarias y económicas del insomnio crónico son difíciles de cuantificar. Debido a las dificultades para la detección (en más del 60% de los casos por desconocimiento de los propios médicos, y en un 70% por reconocimiento de los propios pacientes), el insomnio crónico es difícil de evaluar y de tratar; sin embargo, lo que si parece evidente es que existe una clara relación proporcional entre el insomnio crónico y: el aumento de mortalidad o de accidentes, tanto laborales como de tráfico; el descenso de productividad laboral; y los problemas graves y prolongados de salud, especialmente con las enfermedades psiquiátricas (mayor comorbilidad psiquiátrica) (1).

Aún cuando no existan claramente unos grupos de riesgo, sí que existen unos colectivos con una mayor propensión o con mayores

consecuencias frente al insomnio crónico: mujeres entre 40 y 50 años, varones entre 30 y 40 años, niños, adolescentes y ancianos. Quizás sea el grupo de los ancianos el que merece un mayor análisis, al ser el grupo en el que la prevalencia del insomnio crónico alcanza cotas alarmantes (hasta en el 40% de la población de más de 65 años). En este colectivo, el tiempo de sueño nocturno disminuye, aumenta el número y la duración de despertares, y se reduce notablemente la eficacia del sueño; fenómenos relacionados con los propios cambios fisiológicos o psicológicos del anciano, pero también con la excesiva prescripción y el abuso de hipnóticos o de ansiolíticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del insomnio debe estar orientado a corregir las causas que lo provocan. En los casos leves o moderados quizá sea suficiente con una reeducación de los hábitos de sueño, pero en casos graves deberá recurrirse a la administración de fármacos (23).

Las medidas encaminadas a la reeducación del sueño consisten en mejorar la higiene del sueño, respetando unos hábitos y unos horarios, como por ejemplo: no ver la televisión, leer o comer en la cama, respetar un tiempo mínimo de una hora entre la última comida e la hora de acostarse, evitar las comidas copiosas, evitar el consumo de cualquier sustancia estimulante (alcohol, cafeína, tabaco), respetar unos horarios para acostarse y levantarse, no hacer la siesta (37) (Tabla 1).

Tabla 1.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO
<ul style="list-style-type: none">• Cambios en los hábitos de vida: evitar sedentarismo y siesta, practicar deporte lejos del horario de sueño, cenar temprano y con dieta ligera, evitar alcohol y estimulantes.• Técnicas de higiene del sueño: intervalos regulares de vigilia-sueño, supresión de excitantes, regular la temperatura, ventilación y humedad del dormitorio.• Técnicas de relajación: baño nocturno sin temperaturas extremas, bebidas calientes como leche antes de dormir.• Técnicas de control de estímulos: acostarse sólo cuando se está somnoliento, emplear la cama sólo para dormir, levantarse de la cama rápidamente al despertar.• Terapia de restricción de sueño: limitar la permanencia en cama para que coincida con la duración actual de sueño y ajustar éste a la fase de sueño nocturno.• Entrenamiento posicional para evitar ronquidos y apneas posturales.• Empleo de sustancias naturales relajantes (infusiones o valeriana, por ejemplo).

Los medicamentos se utilizan tanto para tratar los síntomas de insomnio, como para las enfermedades que los producen. En el primer caso se administran hipnóticos, y en el segundo ansiolíticos, antidepresivos o neurolepticos. La mayoría de los hipnóticos y ansiolíticos pertenecen a la familia química de las benzodiazepinas, para las que la distinción entre uno u otros vendrá dado por las características farmacocinéticas: las benzodiazepinas de vida corta, de alto poder adictivo, se utilizarán preferentemente como hipnóticos; mientras que las de vida media intermedia o larga, de menor poder adictivo, se utilizarán preferente-

mente como ansiolíticos (38-43). Otros hipnóticos no relacionados con las benzodiazepinas son los antihistamínicos y la propia melatonina (10-13).

Las características que debiera tener el hipnótico "ideal" se resumen en la Figura 1.



Figura 1.

BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son compuestos sintéticos con una estructura química similar, que actúan sobre unos mismos receptores nerviosos, los receptores benzodiazepínicos, y con efectos miorrelajantes, ansiolíticos, hipnóticos, amnésicos y anticonvulsivantes. También se les denomina "tranquilizantes menores", en comparación con los barbitúricos o "tranquilizantes mayores", hoy de uso médico restringido (crisis epilépticas y sedación hospitalaria). De ahí que el término ansiolítico sea sinónimo de benzodiazepina (14,17,18). Es uno de los grupos farmacológicos más consumidos por la población española, en especial por la población geriátrica. Son fármacos que precisan receta médica y en su envase llevan el símbolo indicativo del su carácter psicotrope (círculo dividido o con un semicírculo en negro) y, por tanto de la posibilidad de crear dependencia y tolerancia. De hecho, en general no se debieran utilizar durante más de un mes y siempre bajo control médico.

Por tanto, las indicaciones principales de las benzodiazepinas serán:

- trastornos de ansiedad por su acción ansiolítica
- insomnio por su acción inductora del sueño o hipnótica
- contracturas musculares por su acción miorrelajante
- crisis convulsivas por su acción anticonvulsivante

Mecanismo de acción

Las benzodiazepinas actúan sobre los receptores benzodiazepínicos (BZ u omega -ω-) que se encuentran en ciertas áreas del cerebro y de la médula espinal. Estos receptores, de varios tipos (principalmente BZ₁ y BZ₂), forman parte de un gran complejo que contiene otros receptores: para el GABA (el neurotransmisor inhi-

torio por excelencia), para los barbitúricos y para el alcohol y otros anestésicos. El complejo GABA presenta un poro o canal central para el ion cloro (Cl⁻), que se abre al unirse el GABA a su receptor. De esta manera entra el Cl⁻ al interior de la neurona postsináptica disminuyendo su excitabilidad e inhibiendo la transmisión sináptica. Pues bien, las benzodiazepinas, de forma parecida a los barbitúricos y el alcohol, potencian la acción inhibitoria del GABA, facilitando la apertura del canal Cl⁻, si bien a grandes dosis podrían directamente abrirlo. Sin embargo, mientras que los barbitúricos prolongaban la apertura del canal de ion cloro inducida por el GABA, las benzodiazepinas incrementan el efecto del GABA sobre este canal (Figura 2). Como sucede con los receptores BZ, existen varios tipos y subtipos de receptores GABA, siendo el receptor GABA_A el mejor estudiado.

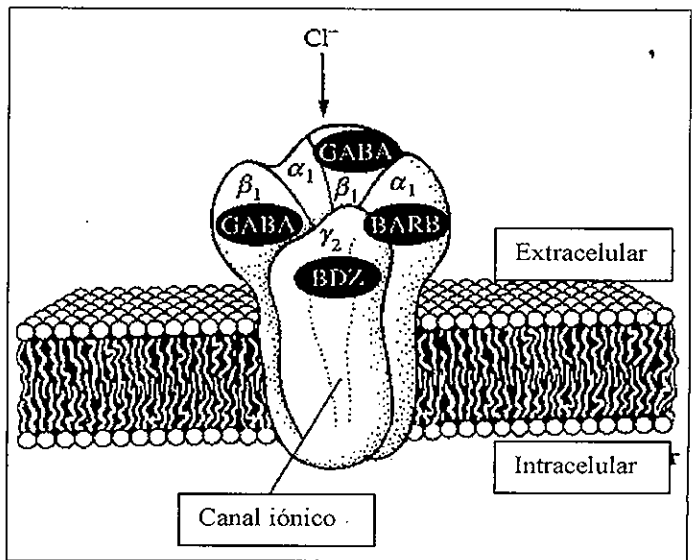


Figura 2. Modelo de receptor GABA.

Zolpidem (EFG, Stilnox®, Dalparan®) y zaleplon (Sonata®) son unos análogos de las benzodiazepinas o hipnóticos no benzodiazepínicos (con estructura imidazopiridina y pirazolopirimidina, respectivamente) que actúan selectivamente (como agonistas) sobre determinado subtipo de receptor cerebral (GABA_A) o receptor benzodiazepínicos tipo I subtipo omega-1 (ω1), lo que les conferiría un predominio de la acción hipnótica de vida media corta (2,5 h. en el caso de zolpidem, y 1 h. en el de zaleplon) y sin metabolitos activos (similar, por tanto, a triazolam -Halcion®-). Otro análogo de las benzodiazepinas (una ciclopirlolona) es zopiclona (Limovan®, Datolan®), también de acción predominantemente hipnótica, pero con vida media intermedia (Tabla 2).

Tabla 2. Farmacocinética de los principales hipnóticos.

	Pico plasmático	Semivida de eliminación	Metabolitos activos
Lorazepam	3 h	14 h	No
Triazolam	1? h	3h	No
Zopiclona	1? h	5 h	No
Zolpidem	2 h	2? h	No
Zaleplon	1 h	1 h	No

Flumazenil (Anexate®) es un antagonista benzodiazepínico que actúa bloqueando de modo competitivo el receptor BZ (GABA_A). La dosis habitual es de 0,3 mg i.v. cada 3 minutos hasta la recuperación clínica o hasta alcanzar una dosis total de 2 mg.

Metabolismo

Las benzodiazepinas son muy liposolubles. Se absorben bien por vía oral. Generalmente alcanzan el pico plasmático en una hora. Algunas (lorazepam, por ejemplo) son absorbidas más lentamente que otras de absorción rápida (triazolam, por ejemplo). El Clorazepato es metabolizado en el jugo gástrico a una metabolito activo (nordiazepam) que es completamente absorbido.

El metabolismo depende de la edad. La vida media de eliminación del diazepam, por ejemplo, puede aumentar tres o cuatro veces en personas de 20 con respecto a las de 80 años, debido a que la edad disminuye las capacidades oxidativas (cambios hepáticos relacionados con la edad), aumentando la biodisponibilidad de la droga.

El metabolismo es muy complejo. Lo más destacable del metabolismo de las benzodiazepinas es la producción de metabolitos activos, dotados de actividad farmacológica y de vida media de eliminación propia. Ello tiene interés si se tiene en cuenta la duración esperada de los efectos (importante para poder ejercer determinadas tareas de responsabilidad) y la posibilidad de la acumulación en tratamientos prolongados (detección en orina semanas después de interrumpirlo). De acuerdo con todo ello, las benzodiazepinas se dividen según su acción en: benzodiazepinas de acción larga, intermedia y corta (Tabla 3). Se acepta que las benzodiazepinas de acción corta, indicadas sobre todo como hipnóticos, provocan mayor dependencia que las de acción intermedia y corta, indicadas preferentemente como ansiolíticos (18).

Generalmente, las drogas son metabolizadas a productos farmacológicamente inactivos e hidrosolubles que son excretados en la orina. Esto también es verdad para ciertas benzodiazepinas, pero varias de ellas son primero biotransformadas a productos o metabolitos intermedios que son farmacológicamente activos, cuya vida media o semivida se suma a la benzodiazepina original (ej. nordiazepam, vida media 60 horas).

Efectos farmacológicos

En general, las benzodiazepinas alteran el patrón de sueño ligándose al receptor benzodiazepínico del complejo GABA. Las

benzodiazepinas clásicas generalmente acortan la latencia al sueño, reducen el número y la duración de despertares nocturnos y aumentan el tiempo total de sueño. La latencia al sueño REM está prolongada por las benzodiazepinas, pero este efecto puede estar causado por la supresión del primer episodio de sueño REM, más que al retraso en su aparición. El sueño no-REM es modificado considerablemente por las benzodiazepinas clásicas. La duración de la fase 1 es reducida, en tanto que la fase 2 es aumentada. Más aún, los EEG demuestran un enlentecimiento de la actividad electrofisiológica, en particular, la emergencia de las ondas delta, potenciales ondas- k, y actividades theta son menos abundantes. Quizás el efecto más significativo de las benzodiazepinas son sus efectos sobre la fase 4 (profunda) de sueño. Las benzodiazepinas pueden disminuir la liberación de GH que normalmente ocurre durante esta fase. Las alteraciones de la fase 4 pueden también disminuir la fase de sueño REM. Paradójicamente, algunos insomnes presentan un aumento en el sueño REM, mientras que otros tienen pesadillas cuando toman benzodiazepinas. Tras la abstinencia de benzodiazepinas, las fases 3 y 4 de sueño permanecen alteradas mucho más tiempo que las otras fases de sueño (17).

Indicaciones y efectos adversos

La mayor indicación de las benzodiazepinas es el tratamiento de los trastornos de ansiedad y el insomnio. También se utilizan como relajantes musculares, inductores de anestesia, desintoxicación de drogas, epilepsia, agitación psicomotora, trastorno por déficit de atención, depresiones leves y otros cuadros psiquiátricos.

Algunas benzodiazepinas tienen ciertas peculiaridades específicas. Clonazepam (Rivotril®), por ejemplo, es una benzodiazepina no clásica que puede modificar el sueño de manera menos marcada, dado que tiene escasos efectos agonistas. Se usa como hipnótico porque inhibe el sueño REM, si bien la fase 4 de sueño es aumentada durante la noche de la administración, pero disminuida a la noche siguiente. El clonazepam puede ser muy eficaz en pacientes con insomnio secundario, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o mioclonias nocturnas con movimiento periódico de piernas (síndrome de piernas inquietas).

En general, los efectos secundarios de las benzodiazepinas suelen ser dosis-dependientes e incluyen sedación, somnolencia, ataxia, letargo, confusión mental, deterioro cognitivo y motor, de-

Tabla 3. Tipos de benzodiazepinas según su duración de acción. (Preparados comercializados en España, alguno de ellos no disponibles ya en las Oficinas de Farmacia)

Acción larga	Acción intermedia	Acción corta
Camazepam (Albego®)	Alprazolam (EFG, Trankimazin®)	Benzepam (Tiadipona®)
Clobazam (Noiafren®, Clarmyl®)	Bromazepam (Lexatin®)	Brotizolam (Sintonal®)
Clonazepam* (Rivotril®)	Flunitrazepam (Rohipnol®)	Clotiazepam (Distensan®)
Clorazepato dipotásico (Tranxilium®, Dorken®)	Ketazolam (Sedotime®)	Loprazolam (Somnovit®)
Clordiazepóxido (Librium®, Huberplex®)	Lorazepam (EFG, Orfidal®, Idalprem®)	Midazolam (Dormicum®)
Diazepam (Valium®, Diazepam EFG)	Lormetazepam (EFG, Noctamid®, Loramet®)	Triazolam (Halcion®)
Flurazepam (Dormodor®)	Nitrazepam (Mogadon®)	Zolpidem***(EFG, Stilnox®, Dalparan®)
Halazepam (Alapryl®)	Oxazepam (Adumbran®)	Zaleplon***(Sonata®)
Quazepam (Quiedorm®)	Pinazepam (Duna®)	Zopiclona***(Limovan®, Datolan®)
Tetrazepam** (Myolastan®)		

(*) Indicado sólo como antiépiléptico; útil en el síndrome de piernas inquietas. (**) Indicado sólo como miorelajante de acción central. (***) Hipnótico no benzodiazepínico.

sorientación, lenguaje incomprensible, amnesia e inducción o aumento de los síntomas de demencia. A más altas dosis el deterioro continúa y llega a estar dominado por una disfunción mental y psicomotora creciente que progresará a la hipnosis. Las benzodiacepinas no provocan depresión respiratoria.

El consumo crónico de benzodiacepinas provoca, en la población anciana, además de la dependencia y tolerancia, efectos demenciales, especialmente los que afectan al conocimiento y la memoria (14,17). La amnesia de fijación, tan típica de esta población, puede agravarse por el consumo de estas sustancias.

Dependencia y tolerancia

Una de las benzodiacepinas más conocida en el mundo de las drogas de abuso es el flunitrazepam (Rohipnol®) conocido popularmente como "Roche". Rohipnol® es un excelente hipnótico, sólo comercializado en Europa, que, seguramente por el azar, se ha convertido en paradigma de las benzodiacepinas de abuso. De hecho figura como droga de club ("club drug") por la Administración Americana (junto a las drogas de síntesis). Rohipnol® se disuelve fácilmente en bebidas carbónicas. Los efectos sedantes y tóxicos son agravados por el consumo simultáneo de alcohol. Se consume preferentemente por vía oral y produce profunda amnesia anterógrada, de ahí su referencia americana como "píldora del olvidame" ("forget-me pill"). Otros efectos adversos incluyen: disminución de la presión arterial, somnolencia, alteraciones visuales, mareo, confusión, trastornos gastrointestinales y retención urinaria.

El consumo crónico de benzodiacepinas crea una gran dependencia y tolerancia. El síndrome de abstinencia por benzodiacepinas o síndrome de privación por benzodiacepinas (SPBZD) consiste, en las primeras etapas, en una intensificación del estado previo de la ansiedad para la que fueron prescritas, seguido de fenómenos de rebote con insomnio, inquietud, agitación, irritabilidad y pesadillas, todo ello de carácter transitorio (máximo 3 ó 4 semanas). En casos extremos pueden existir alucinaciones, psicosis y crisis comiciales (Tabla 4). La mayoría de los síntomas de abstinencia duran entre una y cuatro semanas. Por el contrario, los síntomas de recidiva y recurrencia no superan la línea de base, y no varían espontáneamente a lo largo del tiempo. En este sentido, entendemos como recidiva la reaparición de la sintomatología del episodio actual, y como recurrencia la aparición de un nuevo episodio similar al episodio pasado en un momento posterior (17).

Los factores que condicionan el fenómeno de dependencia son los siguientes:

1. Duración del tratamiento: por encima de los 3-4 primeros meses de tratamiento, la dependencia está establecida en la mayoría de los pacientes.
2. Dosis de mantenimiento total diaria y velocidad de retirada: mientras que la dosis de mantenimiento no parece ser relevante en el desarrollo de dependencia, la velocidad de retirada sí que es importante ya que, disminuciones demasiadas bruscas de la medicación resultan en SPBZD más aparatosos, estando recomendada la suspensión gradual de 6-8 semanas.
3. Potencia y vida media del fármaco: cuanto menor es la vida media y mayor es la potencia del fármaco, la duración necesaria del tratamiento para que aparezca un SPBZD tras su interrupción es menor. Así, el SPBZD es más intenso con

Tabla 4. Benzodiacepinas. Síndrome de abstinencia.

<ul style="list-style-type: none"> • Crisis de ansiedad. • Irritabilidad. • Hiperreflexia. • Insomnio. • Temblor. • Taquicardia. • Hipotensión ortostática. • Estado confusional. • Crisis convulsivas.
--

triazolam o con alprazolam, que con diazepam o con el clorazepato. Por eso han desaparecido del mercado presentaciones de triazolam con mayores dosis (hoy sólo se encuentra comercializado con 0,125 mg por comprimido), y se han desarrollado preparados de liberación mantenida en el caso del alprazolam (formas retard).

4. Presencia de comorbilidad: la presencia de comorbilidad puede ser determinante en el resultado de un tratamiento de un trastorno de ansiedad con benzodiacepinas (fracasos terapéuticos, duraciones excesivas de tratamiento, dosis elevadas). El empleo de tratamientos combinados puede tener importantes riesgos, como la inhibición del metabolismo hepático que puede incrementar los niveles plasmáticos de benzodiazepina (por ejemplo: fluoxetina o Prozac® + alprazolam o Trankimazin®). La presencia de alcoholismo en un cuadro de ansiedad desaconseja el empleo prolongado de benzodiacepinas (potenciación de efectos y potencial de abuso).

Uso racional de las benzodiacepinas

Si se indica el uso de benzodiacepinas, éstas siempre deben utilizarse (18):

- 1) bajo indicación y supervisión médica, evitando la automedicación
- 2) la dosis debe ser la mínimamente eficaz y siempre se deben de consumir durante el mínimo tiempo posible
- 3) se debe prohibir el consumo concomitante de alcohol, así como, al menos en los primeros días, la práctica de tareas que requieran atención (conducción, ciertos trabajos de responsabilidad)
- 4) si se prescriben como hipnóticos, se debe recomendar:
 - a) tomarlos justo al acostarse y durante no más de 2-3 semanas
 - b) elegir entre los libres de síntomas residuales a la mañana siguiente, tales como zaleplon, zolpidem o triazolam
 - c) para el insomnio de conciliación, elegir entre los de acción rápida, tales como zaleplon, zolpidem o triazolam
 - d) para el insomnio de mantenimiento, elegir entre los de vida media de eliminación intermedia, como flunitrazepam
 - e) si se requiere un hipnótico a demanda, para conciliar un sueño breve y libre de efectos residuales, elegir preferiblemente zaleplon
- 5) las benzodiacepinas administradas durante el primer trimestre de embarazo pueden causar anomalías fetales

- 6) el uso de benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia hepática o respiratoria grave, apnea, miastenia gravis, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Deben utilizarse con precaución en insuficiencia renal o respiratoria crónica, en caso de antecedentes de abuso de alcohol o drogas y si se administra simultáneamente con otros fármacos que puedan interactuar con ellos
- 7) la mayoría de las benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos presentan numerosas interacciones, tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas. En el primer caso, aumentan su efecto sedante central si se administran junto a fármacos que actúen sobre el SNC (antipsicóticos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, etc.) y, en el segundo caso, se aumenta su concentración plasmática junto a ciertos inhibidores enzimáticos hepáticos (cimetidina, ketoconazol, eritromicina) y se disminuye junto con inductores de los mismos (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital)
- 8) se deben emplear dosis inferiores a las habituales en el anciano

Nuevos hipnóticos no benzodiazepínicos: Zaleplon

Zaleplon, un nuevo inductor del sueño no benzodiazepínico perteneciente a la familia de las pirazolopirimidinas (30), ha demostrado unos niveles de eficacia y de seguridad hasta ahora no alcanzados por otros hipnóticos (31,44-49). Su característica de especificidad sobre el sueño, comportándose como agonista selectivo del subtipo de receptores benzodiazepínicos omega-1 en el complejo GABA_A cerebral, su rapidez de acción y su rápida eliminación del organismo (50-54), lo hacen ser considerado, en principio, como el hipnótico más adecuado en el medio aeronáutico, superando en eficacia y seguridad a triazolam (44,55-59), zopiclona (60-62) y zolpidem (45,59,63,64).

En efecto, zaleplon se absorbe rápida y casi completamente, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora (50,53). Presenta una biodisponibilidad absoluta de un 30%, debida a un metabolismo de primer paso significativo (51). El fármaco se metaboliza principalmente por un metabolismo oxidativo a través de la enzima aldehído oxidasa dando lugar a metabolitos inactivos, siendo la vida media de eliminación de 1 hora, y después es eliminado predominantemente por vía renal (50,53). Ello significa que zaleplon se ha eliminado prácticamente a las cuatro horas, y completamente a las 5 horas. En cuanto a las posibles interacciones farmacológicas, zaleplon tiene también una vía metabólica menor a través del enzima CYP3A4, por lo que fármacos intensamente inductores o inhibidores de dicho enzima tienen potencial para modificar las concentraciones plasmáticas del fármaco. Zaleplon no afecta los perfiles farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la digoxina ni de la warfarina, compuestos con un margen terapéutico estrecho, ni tampoco del ibuprofeno, como ejemplo de compuestos que pueden alterar la excreción renal (31).

La eficacia terapéutica de zaleplon se ha estudiado en ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos (65,66) y no ancianos, generalmente con insomnio primario. Estos estudios se han realizado tanto en unidades de sueño, como en pacientes ambulatorios mediante cuestionarios que evalúan el sueño. En los estudios reali-

zados mediante polisomnografía, se ha observado que zaleplon, a la dosis habitual, no ha afectado la duración de cada una de las fases del sueño, en comparación con placebo (31).

Al contrario que zolpidem, incluso a dosis superiores a las habituales (de hasta 30 mg), zaleplon ha demostrado: carecer de efectos residuales, con nula sedación residual a las 4 horas de su administración y al día siguiente de la misma (50,67,68); no provocar deterioro psicomotor, ni siquiera inmediatamente después de su administración (64); no provocar deterioro significativo en la capacidad de memoria, ni a las 2 ni a las 24 horas de su administración (69,70); no inducir fenómenos de tolerancia ni de abstinencia significativos (insomnio de rebote) tras la retirada del tratamiento (45,71); y, por último, poder ser administrado en el momento de acostarse o más tarde, durante la noche, si el paciente presenta dificultad para conciliar el sueño ("a demanda") (48,50,63,64,67,71).

Todo ello hace que zaleplon esté especialmente indicado en el tratamiento del insomnio de conciliación. Sus especiales características permiten que pueda ser administrado "a demanda", siempre que el paciente pueda dormir un mínimo de 4 horas ininterrumpidas después de su administración (48,72-74). La dosis habitual recomendada en adultos es de 10 mg, recomendándose la posología de 5 mg en los ancianos y en los casos son insuficiencia hepática leve o moderada. En cambio, no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (31).

Zaleplon ha sido probado con éxito en tareas de precisión o responsabilidad (75), especialmente en la conducción de vehículos a motor (60,61,76) y, de forma testimonial, en misiones espaciales, concretamente en la misión número 100 del transbordador espacial Discovery. No hemos constatado trabajos de investigación que se refieran al consumo de zaleplon en actividades aeronáuticas.

En un estudio reciente, realizado en el CIMA, centro médico-aeronáutico de referencia del Ejército del Aire y centro autorizado por la Autoridad Aeronáutica de España (Dirección General de Aviación Civil), se ha probado la seguridad de zaleplon frente a placebo en condiciones simuladas de hipoxia, en un estudio aleatorizado y doble ciego, en una población de 36 pilotos militares en formación, todos ellos alumnos de la Academia General del Ejército del Aire. En este estudio, se eligió, por su sencillez y precisión, el test de atención "de doble tachado" de Toulouse-Pieron como método de valoración de la precisión en tareas que exigen atención. La capacidad de atención sostenida pone en relación la dificultad de la tarea con la eficacia en la elaboración de la misma. La dificultad en este caso es mínima ya que este test exige una escasa elaboración mental; el error en esta prueba se debería por tanto a un fallo en esa atención o a una alteración orgánica subyacente. Por otra parte, la eficacia en la elaboración de una tarea lógicamente es menor cuanto mayor sea la fatiga y evidentemente puede influirse por la toma de ciertos fármacos como pueden ser los hipnóticos. De hecho, este test se ha utilizado en otros estudios comparativos referidos al tratamiento farmacológico del insomnio (77).

La originalidad del estudio ha radicado en evaluar por vez primera los posibles efectos residuales de zaleplon en condiciones de hipoxia simulada en cámara de baja presión durante el entrenamiento fisiológico. La hipoxia hipobárica se describe como aquella situación que conduce a un déficit de oxígeno en los tejidos como consecuencia de una reducción de la presión atmosférica. En el medio aeronáutico podemos hablar de tres causas fundamentales de hipoxia: ascenso a una determinada altura sin O₂ suplementario;

fallo en el equipo personal que aporta O₂ suplementario a la adecuada presión y temperatura; y descompresión súbita por fallo en el sistema de presurización de la aeronave.

Los síntomas derivados de la exposición de un sujeto a una situación de hipoxia son muy variables. Entre ellos podemos citar: cefalea, mareo, vértigo, náusea, visión borrosa, visión túnel, adormecimiento, hormigueos, agitación, euforia, disminución de la memoria inmediata, alargamiento del tiempo de aprendizaje de nuevas tareas, disminución de la capacidad de vigilancia y atención e incluso pérdida de conocimiento.

En la tolerancia a la hipoxia y la aparición de síntomas van a influir entre otros, factores individuales, tales como, tolerancia individual (idiosincrasia), enfermedades intercurrentes, factores psicológicos, así como ingestión de ciertas drogas y fármacos.

El déficit oxigenativo de los tejidos en forma aguda, produce, como hemos visto, una serie de efectos a nivel del sistema nervioso central, demostrados mediante la realización de diversos tipos de tests. De hecho, se han demostrado los efectos de la hipoxia hipobárica sobre la capacidad de elaboración mental a partir de 12.000 pies (3.657 m), destacando un importante deterioro de la memoria inmediata a alturas tan bajas como 6.000-8.000 pies (1.828-2.438) (78). Los efectos de la hipoxia sobre la capacidad psicomotora y agilidad mental del tripulante son importantes, demostrándose una prolongación del tiempo empleado para aprender o realizar un procedimiento nuevo, aumentando el efecto cuando la complejidad de la tarea se incrementa.

Evidentemente la hipoxia hipobárica va a disminuir o dificultar la capacidad de atención siendo esta alteración mayor si además sumamos los efectos residuales de una medicación, como es el caso de los hipnóticos.

Indudablemente quedan más estudios por hacer (con población más extensa y de mayor edad, bajo tratamiento prolongado y discontinuo, en situaciones de vuelos nocturnos o prolongados, en interrupciones de sueño, ante simuladores de vuelo real o ante simuladores de desorientación o de aceleración, con tests que valoren más variables, etc.) hasta establecer la completa seguridad de un fármaco en relación con el ambiente aeronáutico; pero, debido a las dificultades inherentes a la propia investigación aeronáutica, a la vista de las propiedades farmacológicas de zaleplon y de las evidencias científicas revisadas, no parece previsible que pudieran existir datos contrarios a los obtenidos en este estudio, al menos en lo que refiere a la capacidad de atención en otras situaciones aeronáuticas.

Este estudio (79), permite concluir que zaleplon se comporta como un hipnótico seguro en el ambiente aeronáutico, tanto que debiera ser recomendado por la Autoridad Aeronáutica como hipnótico de primera elección en Medicina Aeronáutica, especialmente en condiciones, operaciones o misiones excepcionales en las que el riesgo de su consumo sea significativamente menor que el riesgo de no consumirlo (fatiga de vuelo), siempre que se realice bajo control medico-aeronáutico y que se garantice un periodo de descanso, previo al vuelo, de al menos cuatro horas (intervalo de seguridad).

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Sleep Medicine. Evaluación del insomnio crónico. Ed. Medical Trends, SL. Barcelona (España), 2002.
- Martínez Ruiz M. Tratamiento del insomnio en Medicina Aeronáutica. *Med Aeroesp Ambient* 2002; 3: 211-15.
- Ramsay CS, McGlohn SE. Zolpidem as a fatigue countermeasure. *Aviat Space Environ Med* 1997; 68: 926-31.
- Roach GD, Rodgers M, Dawson D. Circadian adaptation of aircrew to transmeridian flight. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1153-60.
- International Civil Aviation Organization (ICAO). *Manual of Civil Aviation Medicine (DOC 8984-AN/895). Medical assessment. Hazards of medication and drugs.* Second edition; 1985. Part III. Chapter 13: 1-5
- Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J* 1986; 1170.
- Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *Br Med J* 1989; 298: 705-7.
- Comperatore CA, Lieberman HB, Kirby AW, et al. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67: 520-4.
- Caldwell JL. The use of melatonin: an information paper. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 238-44.
- Stone BM, Claire T, Mills SL. Hypnotic activity of melatonin. *Sleep* 2000; 23: 663-9.
- Czeisler CA, Cajocho C, Turek FW. Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* New York: McGraw-Hill; 2000: 400-6.
- Dahlitz M, Alvarez B, Vingnaud J, et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337: 1121-24.
- Arendt J, Middleton B, Stone B, Skene D. Complex effects of melatonin: evidence for photoperiodic responses in humans? *Sleep* 1999; 22: 625-35.
- Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993; 328: 1398-1405
- Porcù S, Bellatreccia A, Ferrara M, Casagrande M. Acutely shifting the sleep-wake cycle: nighttime sleepiness after diurnal administration of temazepam or placebo. *Aviat Space Environ Med* 1997; 68: 688-94.
- Caldwell JL, Prazinko BF, Rowe T, et al. Improving daytime sleep with temazepam as a countermeasure for shift lag. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: 153-63.
- American Psychiatric Association. Informe del Grupo de Trabajo sobre Dependencia de la Benzodiazepinas. *Benzodiazepinas: dependencia, toxicidad y abuso.* EDIDE. Barcelona, 1994.
- Oliveros S, Hernández C, Baca E. Uso racional de benzodiazepinas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 21: 113-126.
- Wagner J, Wagner ML, Hening WA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 680-91.
- Sanger DJ, Griebel G, Perrault G, et al. Discriminative stimulus effects of drugs acting at GABA(A) receptors: differential profiles and receptor selectivity. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64: 269-73.
- Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 551-81.
- Stahl SM. Selective actions on sleep or anxiety by exploiting GABA-A/benzodiazepine receptor subtypes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 179-80.
- Chesson AL Jr, Anderson WM, Littner M. 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 Dec 15; 22(8): 1128-33.
- Benca RM. Consequences of insomnia and its therapies. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 10): 33-8.
- Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 5-11.
- The European Joint Aviation Authorities (JAA). *Joint Aviation Requirements-Flight Crew Licensing (JAR-FCL). Medical Requirements. Part 3 (Medical). Manual of Civil Aviation Medicine. Medication and flying;* 1996; Section 2: 244-45.
- Paul MA, et al. Melatonina and zopiclone as a pharmacologic aids to facilitate crew rest. *Aviat Space Environ Med* 2001; 72: 974-84.
- Suhner A, et al. Effectiveness and tolerability of melatonin and zolpidem for the alleviation of jet lag. *Aviat Space Environ Med* 2001; 72: 638-46.
- Heydorn WE. Zaleplon: a review of a novel sedative hypnotic used in the treatment of insomnia. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 841-58.
- George CF. Pyrazolopyrimidines. *Lancet* 2001; 358: 1623-6.

31. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000; 60: 413-45.
32. American Academy of Sleep Medicine. *Diagnóstico diferencial de los trastornos del sueño*. Medical Trends, SL. Barcelona, 2002.
33. Hauri P: Primary insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2000: 633-9.
34. Roehrs T, Zorick FJ, Roth T: Transient and short-term insomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2000: 624-32.
35. Walsh JK, Hartman PG, Kowall JP: Insomnia. In: Chokroverty S, ed. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science. Technical Considerations and Clinical Aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995: 219-39.
36. Sateia MJ, Doghranji K, Hauri PJ: Evaluation of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2000 Mar 15; 23(2): 243-308.
37. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA: Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 1999 Dec 15; 22(8): 1134-56.
38. Erman MK: Insomnia. In: Poceta JS, Mitler MM, eds. *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*. Totowa NJ: Humana Press; 1998: 21-51.
39. Farney RJ, Walker JM: Office management of common sleep-wake disorders. *Med Clin North Am* 1995 Mar; 79(2): 391-414.
40. Gillin JC, Byerley WF: Drug therapy: The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990 Jan 25; 322(4): 239-48.
41. Morin CM: Relief from Insomnia. New York: Doubleday; 1996. Mendelson WB, Caruso C: Pharmacology in sleep medicine. In: Poceta JS, Mitler MM, eds. *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*. Totowa NJ: Humana Press; 1998: 137-60.
42. Nicholson AN: Hypnotics: Clinical pharmacology and therapeutics. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1994: 355-63.
43. Zorick FJ, Walsh, JK: Evaluation and Management of Insomnia: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2000: 615-23.
44. Walsh JK, Fry J, Erwin CW, et al. Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5 mg and 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Invest* 1998; 16: 347-354.
45. Elic R, Rütger E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 536-544.
46. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, et al. A five weeks polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 2000; 1: 41-49.
47. Mangano RM. Efficacy and safety of zaleplon at peak plasma levels. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; (116): 9-13.
48. Israel AG, Kramer JA. Safety of zaleplon in the treatment for insomnia. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 852-9.
49. Stone BM, Turner C, Mills SL, et al. Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 196-202.
50. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 553-61.
51. Rosen AS, Fournié P, Darwish M, et al. Zaleplon pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Biopharm Drugs Dispos* 1999; 20: 171-5.
52. Patat A, Paty I, Hindmarch I. Pharmacodynamic profile of zaleplon, a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 369-392.
53. Drover D, Lemmens H, Naidu S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetics/pharmacodynamics profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther* 2002; 22: 1443-61.
54. Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiba T. Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic. *Eur J Pharmacol* 2002; 434: 21-8.
55. Rush CR, Frey JM, Griffiths RR. Zaleplon and triazolam in humans: acute behavioral effects and abuse potential. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, 145: 39-51.
56. Drake CL, Roehrs TA, Mangano RM, et al. Dose-response effects of zaleplon as compared with triazolam (0,25 mg) and placebo in chronic primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15: 595-604.
57. Troy SM, Lucki I, Unruh MA, et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem and triazolam on memory, learning, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 328-337.
58. Roehrs T, Rosenthal L, Koshorek G, et al. Effects of zaleplon or triazolam with or without ethanol on human performance. *Sleep Med* 2001; 2: 323-332.
59. Sanna E, Busonero F, Talani G et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABA(A) receptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 2002; 451: 103-10.
60. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998; 13: S98-S107.
61. Vermeeren A, Riedel WJ, van Boxtel MP, et al. Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep* 2002; 25: 224-31.
62. Montplaisir J, Hawa R, Moller H, Hawa R, Moller H, et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 29-38.
63. Sanger DJ, Morel E, Perrault G. Comparison of the pharmacological profiles of the hypnotic drugs, zaleplon and zolpidem. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 35-42.
64. Danjou P, Paty I, Fruncillo R, et al. A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 367-374.
65. Hedner J, Yaeche R, Emilien G, et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 704-712.
66. Wortelboer U, Cohrs S, Rodenbeck A, Rütner E. Tolerability of hipnosedatives in older patients. *Drugs Aging* 2002; 19: 529-39.
67. Walsh JK, Pollack CP, Soharr MB, et al. Lack of residual sedation following middle-of-the-night zaleplon administration in sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 17-21.
68. Hindmarch I, Patat A, Stanley N, et al. Residual effects of zaleplon and zolpidem following middle of the night administration five hour to one hour before awakening. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:159-67.
69. Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiba T. Effect of zaleplon on learning and memory in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 366: 183-8.
70. Verster JC, Volkerts ER, Schreuder AH, et al. Residual effects of middle-of-the-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 576-83.
71. Fry J, Scharf M, Mangano R, Fujimori M. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 141-52.
72. Weitzel KW, Wickman JM, Augustin SG, Strom JG. Zaleplon: a pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic agent for the treatment of insomnia. *Clin Ther* 2000; 22: 1254-67.
73. Doghranji PP. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 329-34.
74. Richardson GS, Roth T, Kramer JA. Management of insomnia: the role of zaleplon. *MedGenMed* 2002; 4: 9.
75. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, et al. Sleep disorders and daytime sleepiness in state police shiftworkers. *Arch Environ Health* 2002; 57: 167-73.
76. Menzin J, Lang KM, Levy P, Levy E. A general model of effects of sleep medications on the risk and cost of motor vehicle accidents and its application to France. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 69-78.
77. Agnoli A, Manna V, Martucci N. Double-blind study on the hypnotic and anti-anxiety effects of zopiclone compared with nitrazepam in the treatment of insomnia. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 9: 277-81.
78. McFarland RA. Human factors in relation to the development of pressurized cabins. *Aerosp Med* 1971; 42: 1303-18.
79. Martínez Ruiz M, Esteban B, Ríos F. Safety and efficacy of zaleplon in aviation operations. *Aviat Space Environ Med* 2003 (en prensa).