

Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos.

Prof. Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña ^{a, b}.

Dra. Hilda María Gallegos Mazariegos ^c.

- h. Neurociencias HYGEA.
6^a. Ave. 9-18 Zona 10
Edificio Sixtino II
3er. Nivel, Ala 2, Of. 303
Guatemala, Guatemala.
- i. Jefe de Docencia e Investigación.
HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
7^a. C "A" 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.
- j. Fellow en Investigación.
HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
Guatemala, Guatemala.

 ajerezm@gmail.com

Resumen.

Los trastornos del sueño son un problema frecuente en todos los grupos de población, e impactan negativamente la calidad de vida de la persona afectada. En los países desarrollados, los hipnóticos son uno de los grupos farmacológicos más prescritos, la situación en Centroamérica es muy similar. Gran cantidad de drogas se utilizan como inductores del sueño, práctica que, algunas veces, puede traer consecuencias negativas para el paciente, dado que muchas moléculas con efecto sedativo no deberían ser utilizadas para inducir o mantener el sueño. Por el contrario hay algunas moléculas, cuyo uso — pese a no hallarse indicados para utilizarse como inductores del sueño— es muy generalizado. Durante mucho tiempo los fármacos privilegiados para el tratamiento de los diferentes trastornos del sueño fueron las BZDZ, las cuales se han asociado a dependencia y abuso, además de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central, hoy en día los hipnóticos mayormente prescritos son las “drogas Z”, nombre con el que se identifica a los hipnóticos no BZDZ que actúan sobre los receptores GABA. El propósito de este capítulo es hacer una revisión de los aspectos far-

macológicos más relevantes tanto de las drogas Z como de los principales medicamentos hipnóticos no benzodiazepínicos más utilizados para el tratamiento de las diferentes formas de insomnio.

Abreviaturas utilizadas:

ADTC = Antidepresivos tricíclicos | AIRS = Antagonista del receptor de serotonina e Inhibidor de la recaptura de Serotonina | BMI = Índice de masa corporal | CaV α γ 2 δ -1 = Sub-unidad alfa-2-delta-1 de los canales de calcio activados por voltaje | BZDZ-R1 = Receptor benzodiazepínico tipo 1 | BZDZ-R = Receptores benzodiazepínicos | BZDZ = Benzodiazepinas/Benzodiazepínicos | CPK = Creatin-fosfocinasa | CSA = Controlled Substances Act | DEA = Drug Enforcement Administration | DHHS = Department of Health and Human Services | EMEA = Agencia Europea de medicamentos | FESN = Federación Europea de Sociedades Neurológicas | GABA = Ácido gamma-aminobutírico | GABA-R = Receptores GABA | IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina | IMAO = Inhibidor de la monoamino-oxidasa | MOR = Movimientos oculares rápidos | N-MOR = Sin movimientos oculares rápidos | SERT = Transportador de serotonina | SII = Síndrome de Intestino Irritable | SNC = Sistema Nervioso Central.

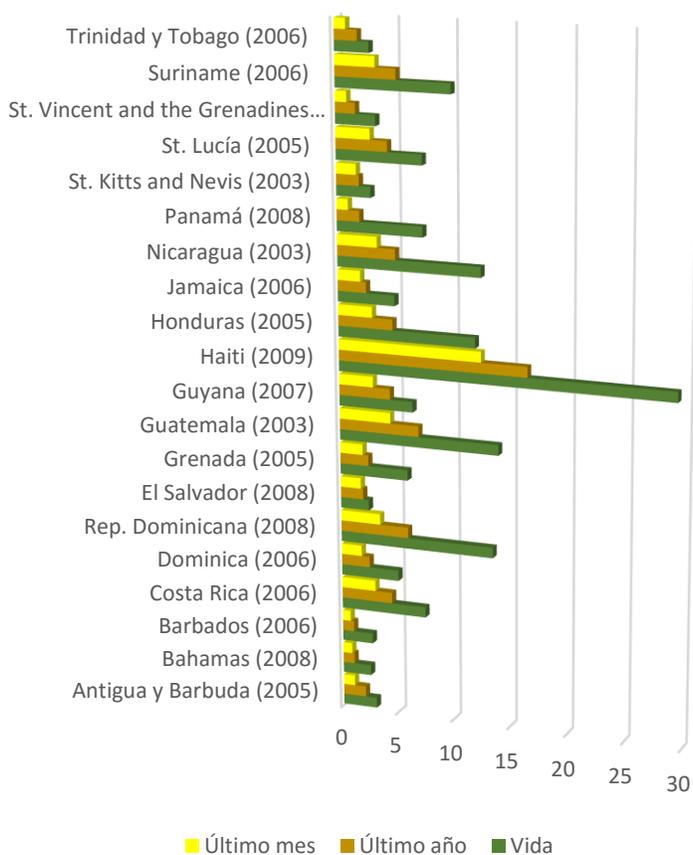
Introducción.

Los trastornos del sueño constituyen un problema frecuente en todos los grupos de población, e impactan negativamente la calidad de vida de la persona afectada. Estos pueden a su vez coexistir con diversos problemas médicos y psiquiátricos (Morin, 2006; Scharf *et al*, 2007). Su prevalencia ha sido estimada entre el 6 y el 19.1% de la población general (Janson *et al*, 2001; Ohayon, 2002; Ohayon & Roth 2003).

Estos trastornos tienen un impacto variable sobre el desempeño de las personas afectadas durante el día siguiente y, generalmente, ante el fracaso de otras opciones terapéuticas, su tratamiento se ha basado, durante las últimas décadas, en el uso de hipnóticos (Siriwardena *et al*, 2006, 2010).

En términos generales, la pérdida de sueño, produce fatiga, altera el estado anímico, la interacción familiar y social, el desempeño académico y laboral, y el desempeño neurocognitivo en general (Costa, 1997; Hublin *et al*, 2001; Chuah *et al*, 2006; Drumond *et al*, 2006), además de otros efectos los cuales han sido discutidos ampliamente en los capítulos precedentes.

Gráfica 18.1.: Prevalencia de vida, último año y mes de consumo de tranquilizantes sin prescripción médica, entre estudiantes de secundaria de América Central y el Caribe. (Adaptado de CICAD, 2014)



La prevalencia del problema es de tal magnitud que, en países desarrollados, los hipnóticos han llegado a ser uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la actualidad (Lagnaoui *et al*, 2004; Hollingworth & Siskind, 2010).

Por ejemplo, en España, donde el consumo de somníferos y sedantes ha superado al de cannabis (El País, 2013), datos recientes reportan que el consumo de sedantes e hipnóticos en la población general es de 11.4% (MSSSI, 2014). En Centroamérica y el Caribe, según datos del CICAD, el consumo en estudiantes de secundaria muestra amplias variaciones (CICAD, 2014) desde Bahamas, el país con una prevalencia de alrededor del 1%, hasta Haití, el país con mayor prevalencia (alrededor del 29%), estos datos se muestran en la gráfica 18.1.

La cantidad de productos farmacéuticos utilizados de forma cotidiana como inductores del sueño es enorme; esta práctica —algunas veces— puede traer consecuencias negativas para el paciente, dado que muchas moléculas con efecto sedativo no deberían ser utilizadas para inducir o mantener el sueño. Entre estas se encuentran varios antipsicóticos (tanto con-

vencionales como atípicos) los cuales, no se considerarán en este capítulo por no hallarse indicados para el efecto y porque su uso implica más riesgos que beneficios. Incluso la quetiapina, que quizá sea el antipsicótico atípico más popular para el tratamiento del insomnio, una reciente revisión de la literatura concluye en la falta estudios más robustos para poder evaluar la seguridad y eficacia del uso de la misma para el tratamiento del insomnio, y que dados la limitada cantidad de datos referentes a su eficacia y su perfil de eventos adversos, no se ha demostrado que los beneficios superen los riesgos potenciales incluso en pacientes con comorbilidades etiquetadas como indicación para el uso de quetiapina (Anderson & Vande Griend, 2014).

Cuando revisamos detalladamente la razón del uso de antipsicóticos (incluso por parte de algunos psiquiatras) es con el propósito de calmar la agitación y sedar al paciente; práctica errónea dada la existencia de moléculas mucho más seguras e igualmente efectivas en el grupo de las benzodiazepinas, por ejemplo.

Otra práctica muy frecuente, pero no por ello correcta, es el uso de antipsicóticos en dosis bajas como inductores del sueño, la cual no se justifica ante la existencia de moléculas igual de efectivas para este propósito, más económicas y con un mejor perfil de seguridad. Algunas veces la razón de esta escogencia se apoya en la presencia de comorbilidades o complicaciones psiquiátricas, no obstante estas deberían tratarse por separado.

El uso de antidepresivos como inductores del sueño es también una práctica muy arraigada, que muchas veces implica más riesgos que beneficios. Sin mencionar el mayor riesgo de suicidio, interacciones farmacológicas, etc..., el riesgo de fracturas debidas a caídas es un aspecto de suma importancia que siempre debe tenerse en cuenta:

- Un estudio publicado recientemente, que incluyó 1290 personas del estudio de Rotterdam encontró que tanto los antidepresivos tricíclicos, como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, incrementan significativamente el riesgo de fracturas en ancianos (Ziere et al, 2008).
- El estudio de Tennessee, que incluyó 2428 sujetos residentes en casas de retiro, tampoco encontró diferencia en el riesgo de caídas entre los ancianos tratados con antidepresivos tricíclicos o Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Thapa et al, 1998).
- Diversos estudios han encontrado un incremento del riesgo de caídas en pacientes tratados con antidepresivos en general (Takkouche et al, 2007; Woolcott et al, 2009; Heckenbach et al, 2014).

Como regla básica es importante recordar que el uso de antidepresivos no se halla indicado en el insomnio agudo.

Por el contrario hay moléculas, como ciertos ansiolíticos no benzodiazepínicos y antihistamínicos con propiedades sedativas, cuyo uso –pese a que algunas de ellas no se hallan indicadas para utilizarse como inductores del sueño– es muy generalizado y relativamente seguro.

Durante muchos años, los fármacos privilegiados para el tratamiento de los diferentes trastornos del sueño fueron los barbitúricos; con el correr del tiempo, los barbitúricos fueron desplazados por las benzodiazepinas (Morin, 2006; Anderson & Vande Griend, 2014), las que se han asociado a dependencia, además de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central, entre estos, ataxia, amnesia anterógrada, caídas e incremento de riesgo de accidentes automovilísticos (Hemmelgam et al, 1997; Lancel, 1999; Passaro et al, 2000), además de deterioro cognitivo irreversible especialmente en el aprendizaje verbal, la memoria y habilidades psicomotoras, visuo-motoras y visuo-conceptuales (Tata et al, 1994). Las benzodiazepinas ya fueron abordadas en el capítulo anterior, por lo que no las consideraremos en este capítulo.

Hoy día, los hipnóticos mayormente prescritos son las “drogas Z”, nombre con el que se identifica a los hipnóticos no benzodiazepínicos que actúan sobre los receptores GABA (Smith et al, 2002; Jufe, 2007) de los cuales hablaremos ampliamente en este capítulo, y además, como alternativa a estos, se están diseñando moléculas que actúan sobre receptores melatonérgicos o sobre receptores de orexina.

Es importante considerar que la población que más se queja de problemas con el sueño es la de edad avanzada, y que por lo general, los hipnóticos van a ser prescritos con más frecuencia entre este grupo de población que entre los más jóvenes; por lo que siempre hay que tener en mente los posibles eventos adversos que puedan presentarse en este grupo de edad, particularmente los que contribuyen a incrementar de manera importante el riesgo de caídas, fracturas, etc..., y recordar además, que este grupo de población generalmente se encuentra polimedicado, por lo que es importante conocer el perfil de seguridad de los fármacos a utilizar en la interacción con otras drogas. Por otro lado, cuando se prescriben medicamentos hipnóticos entre poblaciones jóvenes estamos obligados a considerar el potencial de abuso y el riesgo adictivo de los mismos.

Merece ser destacado también que el uso de hipnóticos se ha asociado a un incremento de la mortalidad en general (Hammond, 1966; Kripke et al, 1979; Merlo et al, 1996; Mallon et al, 2000, 2009; Cuijpers & Smit, 2002; Belleville, 2010, Rod et al, 2011; Zosel et al, 2011), de la mortalidad por cáncer (Kripke et al, 1998; Mallon et al, 2009; Belleville, 2010), y del suicidio en hombres y mujeres (Bronstein et al, 2009; Carlsten & Waern, 2009; Mallon et al, 2009).

Sedantes e Hipnóticos no benzodiazepínicos:

1. Ansiolíticos no benzodiazepínicos

Aunque el tratamiento del insomnio no es su indicación primaria, e incluso aunque no exista indicación para su uso como medicamentos para inducir o mantener el sueño, algunos ansiolíticos no benzodiazepínicos son utilizados frecuentemente en la práctica clínica con este propósito, en función tanto de su efecto sedativo (el cual puede ser muy variable de persona a persona y de droga a droga) como por su efecto relajante.

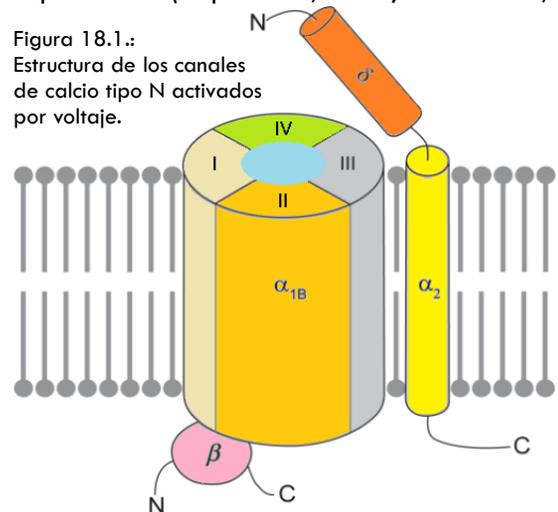


Figura 18.1.: Estructura de los canales de calcio tipo N activados por voltaje.

El tálamo es el principal centro de interconexiones funcionales entre la corteza cerebral y médula espinal, esenciales para la regulación del sueño y el despertar (Huedo-Medina *et al*, 2012). Es en estas estructuras donde las drogas utilizadas para el tratamiento de los trastornos del sueño interactúan a nivel molecular con las membranas neuronales.

En las membranas de las células excitables se encuentran (entre otras estructuras) los canales iónicos, los cuales muestran permeabilidad al cruce de determinadas moléculas. Entre estos, los que son objeto de nuestro interés en este momento son los canales permeables a los iones de calcio, los cuales son conocidos como canales de calcio dependientes de voltaje (Yamakage & Namiki, 2002; Catterall *et al*, 2005).

Existen varios tipos de canales iónicos activados por voltaje permeables al calcio, entre estos se incluyen los canales tipo L, tipo N, tipo P/Q y tipo T. En esta oportunidad nos interesan particularmente los canales tipo N, los cuales se hallan fuertemente unidos a los sitios sinápticos, donde contribuyen a la liberación de neurotransmisores (Westenbroek *et al*, 1998).

Estos canales heteromultiméricos se hallan involucrados en el funcionamiento de tejidos excitables incluyendo nervios sensoriales (Iturrino *et al*, 2011).

Los canales de calcio están integrados por 5 subunidades (α_1 , α_2 , β , γ , y δ) (La estructura de los canales de calcio tipo N se muestra en la figura 18.1) (Curtis & Catterall, 1984, 1986; Flockerzi *et al*, 1986; Hosey, 1987; Leung *et al*, 1987; Striessnig *et al*, 1987; Takahashi *et al*, 1987; McGivern *et al*, 2007).

La subunidad α_{1B} forma el poro del canal, y es la que contiene la mayoría de los determinantes de la función del canal, incluyendo sus propiedades biofísicas y farmacológicas (McGivern, 2007), es una proteína de aproximadamente 2000 residuos de aminoácidos, cuya secuencia se organiza en 4 dominios (DI – DIV), con 6 segmentos transmembrana (S1 – S6) (McGivern, 2007; Catterall, 2011). Las subunidades auxiliares incluyen a la subunidad $\alpha_2\delta$ que está anclada en la membrana por un solo segmento que abarca la membrana y la subunidad β del citosol, que interactúa con el bucle intracelular de conexión a DI a DII en la subunidad α_{1B} .

A. Pregabalina.

Pregabalina —ácido (S)-3(aminometil)-5-metilhexanoico— es una droga muy interesante, análogo estructural lipofílico del GABA, aunque funcionalmente no se halla relacionada con éste (Ben-Menachen, 2004); es una molécula gabapentinoide desarrollada inicialmente como anticonvulsivante, que se une a la sub-unidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje (Shoji *et al*, 2011; Cao *et al*, 2013) (figura 18.2). Su estructura química (figura 18.2) es muy similar a la de la gabapentina (Wood *et al*, 2013).

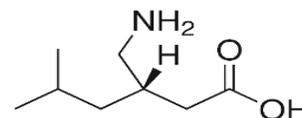


Figura 18.2.:
Estructura química
bidimensional de pregabalina.

Aunque no actúa sobre sitios receptores asociados con el abuso de drogas, la DEA ha ubicado a la pregabalina en la agenda V de la CSA (DEA, 2005; Pfizer Inc., 2007). En julio de 2004 fue aprobada para ser utilizada en Europa para el tratamiento del dolor neuropático periférico y como coadyuvante del tratamiento de las convulsiones parciales (Gee *et al*, 1996). El 4 de abril de 2005 el asistente del secretario de salud del DHHS de EEUU, recomendó al administrador de la DEA que esta droga fuera ubicada en la categoría V de las sustancias controladas, lo cual se hizo efectivo el 28 de julio de 2005 (DEA, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Aunque se halla estructuralmente relacionada con el GABA, tiene poca afinidad por los GABA_R; sin embargo se une con muy alta afinidad y selectividad a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio tipo N dependientes de voltaje (Gee *et al*, 1996) reduciendo la despolarización inducida por el influjo de calcio en el nervio terminal. De esta forma disminuye la liberación de varios neurotransmisores excitatorios hacia la sinapsis (Westenbroek *et al*, 1998).

Pregabalina muestra alta afinidad por la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje; estudios *in vitro* han demostrado que reduce la liberación de neurotransmisores dependientes del calcio (incluyendo glutamato, norepinefrina, el péptido relacionado al gen de la calcitonina y la sustancia P) (French *et al*, 2003; Dworkin *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004; Beydoun *et al*, 2005; Dworkin &

Kirkpatrick, 2005); por otra parte, pregabalina carece de efecto sobre los canales de sodio, receptores de opiáceos, receptores de dopamina, serotonina o norepinefrina.

El efecto de pregabalina se logra gracias a su unión a la subunidad $\alpha 2\delta$, más aún, incrementa las concentraciones de GABA en los tejidos neuronales y aumenta la actividad de la glutamato descarboxilasa (Waskielewicz *et al*, 2013).

En la tabla 18.1 se resumen las principales características farmacocinéticas de la pregabalina.

Aunque no se une directamente a los receptores GABA o a los receptores de benzodiazepinas; se ha observado que la aplicación continuada de pregabalina en cultivos neuronales incrementa la densidad de la proteína transportadora de GABA y la tasa de transporte funcional del GABA (Roth *et al*, 2011).

Pregabalina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral, y se elimina por excreción renal. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 6 hrs (Drugs.com), no se une a las proteínas plasmáticas. La absorción es proporcional al rango de dosis.

Tabla 18.1. Propiedades farmacocinéticas de Pregabalina (Dworkin & Kirkpatrick, 2005; Pfizer Inc., 2009)	Fórmula molecular	C ₈ H ₁₇ NO ₂
	Farmacocinética	Lineal
	Vol. distribución	0.5 L/Kg
	Pico conc. plasmática	1.5 hrs
	Biodisponibilidad	≥ 90 %
	Ruta metabólica	90% de dosis se excreta inalterada por orina
	t $\frac{1}{2}$ eliminación	6.3 hrs
	Aclaramiento renal	67-80.9 mL/min
	Vía de eliminación	Renal
	Riesgo en embarazo	Categoría "C"

Luego de la administración repetida el estado estable se alcanza en las primeras 24 a 48 hrs. Su absorción total no se ve afectada de forma clínicamente relevante cuando se administra con los alimentos.

Pregabalina es sustrato del sistema de transporte L, responsable del transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica (Arroyo *et al*, 2004). El sistema L es un transportador de aminoácidos que transporta moléculas grandes de aminoácidos neutros de una manera no dependiente del sodio, es una ruta importante a través de la cual las células vivientes captan aminoácidos ramificados o aromáticos del líquido extracelular (Oxender & Christensen, 1963; Christensen, 1990; Uchino *et al*, 2002).

Su farmacocinética no se ha visto afectada por diferencias étnicas o de género. Es insignificamente metabolizada, y no se ha demostrado que tenga efecto inductor o inhibidor sobre diferentes isoenzimas del sistema microsomal hepático CYP450.

Se excreta de forma inalterada (en un 90%) por la orina (Pfizer Inc., 2007; Lyseng-Williamson & Siddiqui, 2008). El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir con la edad. Un estudio de la farmacocinética realizado en sujetos con varios grados de función renal, sugiere que el aclaramiento de pregabalina se halla claramente correlacionado con el aclaramiento estimado de creatinina (Randinitis *et al*, 2013).

Estudios clínicos post-marketing con pregabalina en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Pregabalina ha sido considerada una opción terapéutica entre las drogas no dopaminérgicas para el control del síndrome de piernas inquietas (Rios Romanets & Postuma, 2013, Allen, 2014b; Allen *et al*, 2014; Anghelescu & Dettling, 2014; Coleman, 2014; Comella, 2014; Earley, 2014; García-Borreguero *et al*, 2014; Homyak *et al*, 2014; Ondo, 2014; Roth *et al*, 2014). De acuerdo al reporte del Grupo de Estudio Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas, se ha establecido la efectividad del tratamiento con pregabalina (hasta por un año) para el Síndrome de piernas inquietas/Enfermedad de Willis-Ekbom (García-Borreguero *et al*, 2013).

Diversos estudios han demostrado la efectividad de pregabalina en el tratamiento de la ansiedad generalizada y trastornos relacionados con la ansiedad (Baldwin & Ajel, 2007; Houghton *et al*, 2007; Baas *et al*, 2009; Nutt *et al*, 2009; Siok *et al*, 2009; White *et al*, 2009; Lydiard *et al*, 2010; Orestes & Todorovic, 2010; Zoberi & Pollard, 2010; Hadley *et al*, 2012); es más, en nuestra experiencia, la pregabalina ha demostrado ser una excelente y muy confiable herramienta terapéutica para el tratamiento del trastorno de pánico, todas estas alteraciones relacionadas con el insomnio; y puede resultar de utilidad para tratar la ansiedad vespertina que dificulta la conciliación del sueño por el miedo a no poder dormir.

Debido a su efecto sobre los canales de calcio sus aplicaciones en epilepsia han sido bastante estudiadas; además, se le ha estudiado como coadyuvante del tratamiento para el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia relacionada a tumor cerebral (Maschio *et al*, 2012). Un meta análisis reciente de la relación dosis/respuesta en epilepsia parcial refractaria comparó pregabalina vrs gabapentina, en dosis comparablemente efectivas; encontrando que pregabalina es más eficaz que gabapentina (Delahoy *et al*, 2010). La efectividad de pregabalina en el tratamiento de las convulsiones parciales resistentes al tratamiento ha sido demostrada en otros estudios (French *et al*, 2014).

Una de las aplicaciones más generalizadas de pregabalina es en el tratamiento de la neuropatía diabética; además, en estos pacientes, el tratamiento no parece relacionarse con pérdida del control de la glucemia (Sabatowski *et al*, 2004). Pregabalina está indicada en el tratamiento de primera línea para el dolor asociado a neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y dolor neuropático de origen central (Rosenstock *et al*, 2004; Freynhagen *et al*, 2005; Finnerup & Jensen, 2007, Arezzo *et al*, 2008; Attal *et al*, 2010; Dworkin *et al*, 2013). También ha mostrado la capacidad de proteger contra la exitotoxicidad neuronal en pacientes diabéticos, mostrando un potencial antiepiléptogénico en este grupo de pacientes (Huang *et al*, 2013).

Otro campo donde ha encontrado aplicación el uso de pregabalina es en el tratamiento de la fibromialgia (Recla & Sarantopoulos, 2009; Recla, 2010; Straube *et al*, 2010), y el tratamiento de las radiculopatías dolorosas (Saldaña *et al*, 2010).

Se ha probado con éxito en la respuesta al dolor visceral mostrando disminución de la respuesta viscerosomática y visceromotora en ratas (Ravnefjord *et al*, 2008); además, estudios en humanos han mostrado un efecto favorable sobre el dolor colónico en pacientes con SII (Westenbroek *et al*, 1998; Gale & Houghton, 2011; Baldwin *et al*, 2013).

Una de las aplicaciones en las que más se le ha estudiado es en el tratamiento del dolor; en ese sentido se han hecho estudios en dolor post-operatorio (Vadivelu *et al*, 2010; Ghai *et al*, 2011; Alimian *et al*, 2012a, 2012b; Jain *et al*, 2012) y diversas formas de dolor agudo y crónico (Baidya *et al*, 2011; Graversen *et al*, 2012; Gustavsson *et al*, 2013) todos con resultados favorables para pregabalina. También se ha probado en dolor neuropático en adultos con cáncer aunque los resultados de un meta-análisis reciente que evaluó esta indicación son controversiales (Bennett *et al*, 2013).

Actualmente se está corriendo el estudio PRECISE, un ensayo controlado, aleatorizado, para evaluar la eficacia de pregabalina como coadyuvante del tratamiento de la ciática (Mathieson *et al*, 2013).

Un estudio reciente evaluó la eficacia y tolerabilidad de pregabalina como tratamiento preventivo de la migraña, y aunque pregabalina mostró ser efectiva, hubo una elevada tasa de abandono (>20%) (Pizzilato *et al*, 2011).

Recientemente, pregabalina, fue estudiada en el tratamiento para dejar de fumar, y si bien no tuvo impacto sobre la conducta adictiva, si mostró efectividad para reducir los síntomas de abstinencia, especialmente la ansiedad e irritabilidad (Herman *et al*, 2011). Aunque un estudio multicéntrico aleatorizado encontró que pregabalina fue superior a tiaprida y a lorazepam en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (Martinotti *et al*, 2010), un estudio aleatorizado, controlado con placebo, publicado recientemente, no encontró diferencia entre pregabalina y placebo (Förg *et al*, 2012). Sin embargo, hay reportes aislados de que se le ha utilizado exitosamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia a zolpidem (Oulis *et al*, 2011).

En la mayoría de los estudios revisados, además del efecto estudiado, pregabalina se ha asociado con un efecto rápido y significativo sobre las alteraciones del sueño asociadas. En un estudio reciente, doble ciego en voluntarios sanos, se evaluó la eficacia de pregabalina vrs. alprazolam o placebo, sobre el sueño, encontrando que pregabalina se asoció con una proporción significativamente elevada de sueño de onda corta que se encuentra reducido en pacientes con fibromialgia y trastornos de ansiedad generalizada (Hindmarch *et al*, 2005). De igual manera, aunque no es un hipnótico, estudios de polisomnografía han demostrado su eficacia en el tratamiento de trastornos del sueño en pacientes con epilepsia (De Haas *et al*, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de pregabalina

Aunque en términos generales es un fármaco muy bien tolerado y relativamente seguro; por regla general, pregabalina no debería utilizarse en personas con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

El tratamiento con pregabalina debe discontinuarse inmediatamente ante el apareamiento de reacciones de hipersensibilidad tales como rubor, pápulas, vesículas o ampollas, rash, prurito, disnea, etc., o síntomas de inflamación en cara, boca, labios, lengua, garganta, laringe u otros síntomas de angioedema (el angioedema con compromiso respiratorio requiere de tratamiento de emergencia) (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer inc., 2007). Debe utilizarse con precaución en sujetos con historia de episodios previos de angioedema con otras drogas (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer inc., 2007). En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con otras drogas asociadas con angioedema se puede incrementar el riesgo de desarrollar angioedema (Pfizer Inc., 2007).

Un aspecto que merece destacarse es que pregabalina puede producir mioclonías (Courtois *et al*, 2014), por lo tanto, no debería utilizarse en pacientes con epilepsia mioclónica.

El tratamiento con pregabalina debería discontinuarse si se sospecha o diagnostica elevación de CPK o miopatía (Sabatowski *et al*, 2004). Además, se ha descrito que en pacientes susceptibles, pregabalina puede incrementar el riesgo de edema periférico no asociado con deterioro renal o de la función hepática (Sabatowski *et al*, 2004).

Estudios en animales han demostrado un potencial efecto carcinogénico con el tratamiento con pregabalina, y en humanos se ha reportado empeoramiento de tumores pre-existentes (Roth *et al*, 2011).

La suspensión abrupta del tratamiento en pacientes con epilepsia, podría aumentar la frecuencia de las convulsiones; en esta población la medicación debe retirarse gradualmente disminuyendo la dosis lentamente (Sabatowski *et al*, 2004). Luego de la suspensión abrupta podrían aparecer síntomas de dependencia física caracterizados por insomnio, náuseas, cefaleas o diarrea (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer inc., 2007). La suspensión del tratamiento con pregabalina debe hacerse de forma gradual durante más de una semana (Pfizer Inc., 2007). El apareamiento de insomnio, náuseas, cefaleas o diarrea luego de la suspensión abrupta del tratamiento podría sugerir la existencia de dependencia física (Pfizer Inc., 2007). Otro síntoma que podría presentarse durante la retirada del tratamiento es euforia (Pfizer Inc., 2007).

La pregabalina está ubicada en la categoría “C” de riesgo durante el embarazo (Dworkin *et al*, 2003). Se desconoce su efecto durante la labor y el parto (Gee *et al*, 1996, Pfizer Inc. 2009). Estudios en ratas han demostrado que se distribuye en la leche, por lo que su uso no debería considerarse durante la lactancia (Alimian *et al*, 2012b). La falta de estudios epidemiológicos en algunos tipos poblaciones extremas, impide garantizar la seguridad de su uso en estos grupos de población; por lo tanto, no debería utilizarse durante el embarazo, lactancia o en menores de 18 años (Gee *et al*, 1996, Sabatowski *et al*, 2004).

La dosificación de pregabalina debería ajustarse en pacientes con disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/minuto) (Pfizer Inc., 2007) ver la tabla 18.2 para los ajustes de dosis en este grupo de población.

Pregabalina puede causar mareos o somnolencia, por lo que debe advertirse de este efecto a pacientes que operen maquinaria que requiera coordinación o conduzcan vehículos automotores (Randinitis *et al*, 2003; Shimizu *et al*, 2012).

Se ha reportado la posibilidad de ganancia de peso, si bien éste efecto se encuentra relacionado con la dosis y la duración del tratamiento con pregabalina, no se ha encontrado que esté relacionado con el BMI basal, la edad, el género o la pre-existencia de edema (Sabatowski *et al*, 2004). Este efecto no se ha relacionado con cambios en la presión arterial a corto plazo y, hasta el momento, no se tiene información sobre los efectos cardiovasculares en el tratamiento a largo plazo (Sabatowski *et al*, 2004).

Debe hacerse un ajuste en la dosificación en pacientes geriátricos con compromiso de la función renal (para los ajustes en la dosificación de pregabalina en este grupo de edad vea la tabla 18.2).

Se ha reportado incremento del riesgo suicida (ideación y conducta suicida) en pacientes con epilepsia, trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, bipolaridad), y otras condiciones (dolor neuropático, migraña) (FDA, 2008a; Pfizer Inc., 2009; RXLIST, 2014), el incremento del riesgo suicida se observó desde la segunda semana de tratamiento y continuó a través de las 24 semanas (FDA, 2008a, 2008b; Roth *et al*, 2011; RXLIST, 2014); además, el

Tabla 18.2. Ajuste en la dosis de pregabalina en pacientes con alteración de la función renal [Adaptado de Drugs.com].

DOSIS USUAL	Clcr (mL/min)	Dosis ajustada
150 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	75 mg QD
	15-30	25-50 mg QD
	<15	25 mg QD
300 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	150 mg QD
	15-30	75 mg QD
	<15	25-50 mg QD
450 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	225 mg QD
	15-30	100-150 mg QD
	<15	50-75 mg QD
600 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	300 mg QD
	15-30	150 mg QD
	<15	75 mg QD

riesgo fue mayor en pacientes diagnosticados con epilepsia que en los que reciben tratamiento con anticonvulsivantes para otras condiciones no epilépticas (Pfizer Inc., 2009; Roth *et al*, 2011; Shimizu *et al*, 2012).

Efectos adversos

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia se incluyen en la tabla 18.3.

Aunque no se ha reportado con mucha frecuencia siempre debe tenerse en mente la posibilidad de reacciones idiosincráticas, especialmente si se acompaña de rash, dificultad para respirar, edema facial, inflamación de los labios, lengua o garganta.

Recientemente fue reportado un caso de alteración de la conciencia y mioclonías en cara y en todas las extremidades, luego de 3 días de tratamiento con pregabalina, en un hombre de 91 años con dolor crónico en la espalda baja (Semel *et al*, 2010). Las mioclonías también se han reportado en varios pacientes con insuficiencia renal tratados con pregabalina (Murphy & Mosher, 2008; yoo *et al*, 2009).

Tabla 18.3.

Eventos adversos reportados con pregabalina en diferentes estudios (Huppertz *et al*, 2001; Dworkin *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004, Beydoun *et al*, 2005; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; FDA, 2008a; FDA, 2009; Semel *et al*, 2010; Lyrica, 2014; RXLIST, 2014).

EVENTO ADVERSO	PCB	PCO
Mareos	21%	5%
Somnolencia	12%	3%
Edema periférico	9%	2%
Astenia	5%	2%
Boca seca	5%	1%
Ambliopía	4%	2%
Estreñimiento	4%	2%
Ganancia de peso	4%	0%
Lesiones accidentales	4%	3%
Neuropatía	4%	3%
Ataxia	3%	1%
Vértigo	3%	1%
Confusión	2%	1%
Disnea	2%	1%
Dolor de espalda	2%	0%
Dolor torácico	2%	1%
Edema	2%	0%
Euforia	2%	0%
Flatulencia	2%	1%
Hipoglucemia	2%	1%
Incoordinación	2%	0%
Pensamient. anormales*	2%	0%
Amnesia	1%	0%
Edema facial	1%	0%
Nerviosismo	1%	0%
Trastornos de la marcha	1%	0%
Tremor	1%	0%
Visión anormal	1%	0%

* Relacionados con dificultad en la atención y concentración, también pueden referirse a problemas del lenguaje y pensamiento ententecido.

Algunos eventos adversos pueden ser particularmente graves, especialmente (Lyrica, 2014):

- Dolor muscular, debilidad o sensibilidad (en especial si el paciente también se presenta con fiebre y se siente cansado).
- Problemas de la vista.
- Fácil aparición de moretones o sangrado.
- Edema en las manos o pies.
- Rápida ganancia de peso.

Se ha reportado prolongación del intervalo PR (con una media de incremento de 3-6 mseg) en pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg diarios de pregabalina (Pfizer Inc., 2007).

Otros eventos adversos que han sido reportados incluyen (Huppertz *et al*, 2001; Dworkin, *et al*, 2003; French *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004; Beydoun *et al*, 2005; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; RXLIST, 2014; FDA, 2009; Semel *et al*, 2010; Lyrica, 2014): Alteración del estado de conciencia, ansiedad, artralgia, aumento del apetito, calambres, cambios en el fondo de ojo y en los campos visuales, cefalea, depresión, desorientación, diplopía, disminución de la agudeza visual, distensión abdominal, dolor, dolor faringolaríngeo, espasmos musculares, fatiga, hipoestesia, letargia, mioclonías, movimientos involuntarios, retención de líquidos, sensaciones anormales, sensación de embriaguez, sinusitis, trastornos del lenguaje, trombocitopenia, visión borrosa, vómitos.

Se ha reportado la posibilidad de aumento de peso durante el tratamiento con pregabalina; aunque este efecto no ha sido cuantificado, se ha relacionado con la dosis y la duración de la exposición; no

se han estudiado posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo (Pfizer Inc., 2007).

Se ha reportado carcinogenicidad en animales expuestos a pregabalina y en humanos se ha reportado apareamiento de nuevos tumores o empeoramiento de tumores pre-existentes pero la relación causal no ha sido establecida (Pfizer Inc, 2007).

Se ha reportado la posibilidad de incremento de la concentración de CPK (hasta más de tres veces su valor normal) y rabiomilosis pero no se ha establecido la relación causal, ante la sospecha de miopatía o elevación de CPK debe interrumpirse el tratamiento con pregabalina (Pfizer Inc., 2007).

Interacciones farmacológicas

Debido a que el metabolismo de pregabalina en los humanos es prácticamente insignificante, las posibilidades de interacciones farmacocinéticas con otras moléculas son muy limitadas (Roth *et al*, 2011). Tampoco se une a las proteínas plasmáticas por lo que la interacción con drogas que se unen a las proteínas plasmáticas también es poco probable.

Al combinar pregabalina con el alcohol existe la posibilidad de un efecto aditivo sobre la función cognitiva y motora gruesa, sin efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

La interacción farmacológica con anticoncepcionales orales, furosemida, gliburida, insulina y metformina es poco probable (Pfizer Inc., 2007).

La interacción con anticonvulsivantes (ej.: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, tiagabina, topiramato, valproato) es poco probable. Existe la posibilidad de disminución leve de la tasa de absorción de pregabalina cuando se combina con gabapentina, pero es poco probable que esta interacción afecte la farmacocinética de gabapentina (Pfizer Inc., 2007).

Posible adición de los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (por ej. somnolencia) al combinarla con depresores del sistema nervioso central como opiáceos, benzodiazepinas, etc. (Pfizer Inc., 2007).

Existe un potencial incremento del riesgo de ganancia de peso y edema periférico cuando se combina pregabalina con tiazolidinonas, por lo que se recomienda que en caso de necesidad se use con precaución (Pfizer Inc., 2007).

La combinación con IECA Incremento del riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución con esta combinación (Pfizer Inc., 2007).

Poca probabilidad de interacciones farmacocinéticas con Lorazepam, posible efecto aditivo sobre las funciones cognitivas y motoras gruesas, carece de efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

Poca probabilidad de interacciones farmacocinéticas con oxicodona. Posible efecto aditivo sobre las funciones cognitivas y motoras gruesas, carece de efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

2. Antidepresivos

Muchos de los primeros antidepresivos (IMAO y ADTC) poseían efecto sedativo, sin embargo los efectos adversos eran tan severos que no se justificaba, como tampoco se justifica actualmente, su uso como inductores del sueño. En la actualidad algunos tricíclicos se siguen utilizando con este propósito, sin embargo a nuestro criterio esta es una práctica que debería evitarse por los efectos adversos y el riesgo de toxicidad en sobre dosis, la cual en algunos casos suele ser letal; por ello esta clase de moléculas, con excepción de la trazodona, no serán consideradas en este capítulo.

Luego de la era de los tricíclicos, aparece en el mercado un nuevo grupo de medicamentos, los ISRS, que ofrecían un mayor margen de seguridad sobre sus predecesores, sin embargo su impacto sobre el sueño es variable, lo cual limita su aplicación como inductores del mismo.

En términos generales, el uso de antidepresivos como inductores del sueño, es una práctica que no debería recomendarse, por el riesgo de caídas (como fue descrito al inicio de este capítulo), el riesgo de sobredosis, los potenciales efectos adversos, el incremento del riesgo suicida y los efectos deletéreos de su uso sobre pacientes en quienes se sospecha o se ha diagnosticado trastorno bipolar.

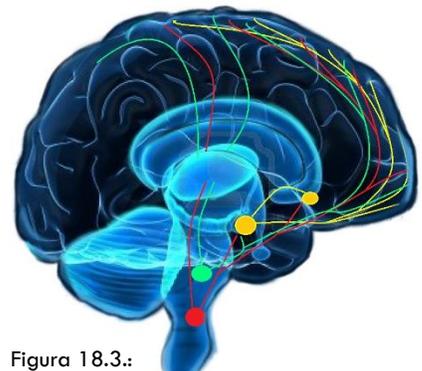


Figura 18.3.: Vías adrenérgicas, histaminérgicas y serotoninérgicas del despertar. Las vías adrenérgicas (α_1) se muestran en color verde claro; las histaminérgicas (H_1) se muestran en color amarillo y las serotoninérgicas ($5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$) en color rojo.

También es importante destacar que la popularidad del uso de antidepresivos para el tratamiento del insomnio generalmente no se apoya en una amplia evidencia de información proveniente de ensayos clínicos, sino más bien en reportes anecdóticos y creencias subjetivas, ya que la información disponible no aporta una evidencia concluyente para apoyar esta práctica.

Actualmente, dentro del grupo de los antidepresivos, hay tres moléculas con buen efecto sedativo: Agomelatina, un antidepresivo melatoninérgico que actúa principalmente sobre los receptores MT1 y MT2, de la cual, aunque en sueño específicamente no hay muchos estudios, haremos algunas consideraciones y lo abordaremos más detalladamente al final del capítulo, en el apartado correspondiente a los fármacos melatoninérgicos; Mirtazapina, un antidepresivo dual (efecto serotoninérgico y noradrenérgico) con efecto antagonista sobre receptores H1, que si bien es cierto se ha estudiado en el tratamiento de los trastornos del sueño sobre todo los asociados a depresión (Becker & Sattar, 2009; Jindal, 2009; Dolder *et al*, 2012; Wichniak *et al*, 2012; Di Lorio *et al*, 2013; Rothschild-Fuents *et al*, 2013; Wang *et al*, 2014a), además de algunos reportes conflictivos en apnea obstructiva de sueño (Brunner, 2008; Marshall *et al*, 2008, Mason *et al*, 2013), no obstante además de que no se considera un tratamiento de primera línea (Vande Griend & Anderson, 2003) tiene la desventaja del incremento de peso, sus efectos metabólicos, y además se le ha asociado con sonambulismo (Yeh *et al*, 2009), incremento de movimientos periódicos de las piernas (Hoque & Chesson, 2010; Fulda *et al*, 2013; Mattoo *et al*, 2013) y síndrome de piernas inquietas (Kim *et al*, 2008; Rottach *et al*, 2008; Hoque & Chesson, 2010, Chopra *et al*, 2011; Perez-Lloret *et al*, 2012). Por ello no será abordada en este capítulo.

La otra molécula es trazodona, otro antidepresivo dual (antagonista de receptores 5HT2A y 5HT2C e inhibidor del SERT), que constituye una opción muy interesante y ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento del insomnio, la cual pasaremos a considerar ampliamente a continuación.

A. Trazodona.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Trazodona, 2-(3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]propil)[2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, es un antidepresivo miembro de la familia de los AIRS, derivado de las triazolopiridinas (Fagiolini *et al*, 2012). La estructura química bidimensional se muestra en la figura 18.4.

Aunque no es un fármaco moderno, trazodona es un antidepresivo de acción dual, cuyo mecanismo de acción antidepresiva involucra la inhibición del SERT y el antagonismo de los receptores de serotonina tipo 5HT2A y 5HT2C (Stahl, 2009); mientras el efecto sedativo de trazodona (en dosis bajas) puede explicarse por su efecto antihistamínico en los receptores H1, así como por su efecto antagonista sobre los receptores 5HT2A y $\alpha 1$.

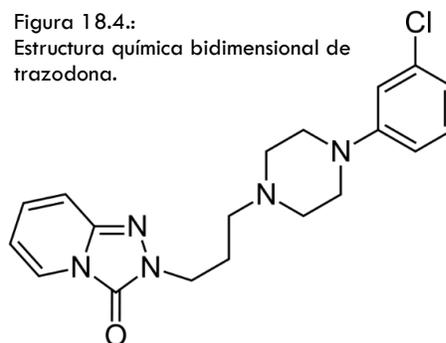
A pesar de que en los estudios clínicos, trazodona ha demostrado actividad antidepresiva comparable con otras clases de drogas (ADTC, ISRS, IRSN) Mattoo *et al*, 2013) y de que la FDA solo ha autorizado su uso para el tratamiento de la depresión (Roth *et al*, 2011), actualmente es la molécula más prescrita como hipnótico en los EEUU (Roth *et al*, 2011).

Los receptores de histamina, que son quienes median el efecto hipnótico de la trazodona, son activados por la histamina endógena liberada por neuronas histaminérgicas.

Las neuronas histaminérgicas de los núcleos tuberomamilares se activan durante el ciclo del despertar, disparando a unos 2 Hz; durante el sueño de onda lenta la tasa de disparo se reduce a aproximadamente 0.5 Hz y durante el sueño REM la tasa de disparo se detiene (Brogden *et al*, 1981). El efecto hipnótico también se ve favorecido por el antagonismo sobre los receptores 5HT2A, receptor serotoninérgico acoplado a proteína G, y receptores adrenérgicos $\alpha 1$.

Figura 18.4.:

Estructura química bidimensional de trazodona.



En diversos estudios se ha demostrado que trazodona tiene propiedades antidepresivas (Stahl, 2009; Mattoo et al, 2013; Freighner & Boyer, 1988), ansiolíticas (Al-Yassiri et al, 1981; Zoberi & Pollard, 2010) y como inductor del sueño (Haria et al, 1994; Thase, 2003; APA, 2010; Mattoo et al, 2013).

El fármaco fue descubierto en la década de los 70 por el Centro de Investigación Angelini (Italia) y posteriormente fue patentado y comercializado alrededor del mundo (Odagaki et al, 2005; Mattoo et al, 2013).

Su mecanismo de acción es muy interesante, con acción dual por su efecto simultáneo como inhibidor del SERT (lo cual resulta en un efecto agonista del receptor 5-HT1A) y su efecto antagonista de los receptores 5-HT2A y 5-HT2C (Vande Grien & Anderson, 2003; Stahl, 2008; Oleptro, 2011). Además ejerce un efecto antagonista sobre los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 así como sobre los receptores histaminérgicos H1 (Vande Grien & Anderson, 2003); aunque posee efecto sobre los receptores colinérgicos, su actividad anticolinérgica es mínima (Hyslop & Taylor, 1980; Burgess et al, 1982; Angelini, 2014). Este efecto sobre los diversos sistemas neurotransmisores involucrados en el despertar lo hace un fármaco particularmente interesante para el tratamiento del insomnio (Saper et al, 2001; Odagaki et al, 2005; Pfizer Inc., 2009; Mattoo et al, 2013).

Un estudio reciente realizado en gatos halló que trazodona altera la plasticidad cortical dependiente del sueño; los receptores monoaminérgicos sobre los que actúa juegan un rol importante en la consolidación de la plasticidad

Tabla 18.4. Propiedades farmacocinéticas de trazodona.	Fórmula molecular	C19H22N5ClO	sináptica dependiente del sueño (Aton et al, 2009).
	Administración	Oral	
	Biodisponibilidad	65% [174]	Luego de la administración de una dosis aislada, trazodona es absorbida rápida y completamente (Ankier et al, 1981; Vande Grien & Anderson, 2003) sin localizarse selectivamente en ningún tejido (Vande Grien & Anderson, 2003), la administración con alimentos retrasa su absorción (Gammans et al, 1984).
	tMAX	0.5-2 h [67]	
	Unión a proteínas	89-95%	
	CMAX	0.8-2.3 μ g/ml [175, 176]	
	Metabolito activo	m-clorofenilpiperazina [177]	
	Metabolismo	Hepático CYP3A4	
	t $\frac{1}{2}$ de eliminación	4.1 hrs [176, 178]	
	t $\frac{1}{2}$ de fase terminal.	4.8-8.3 h. (jóvenes) y 6.0-16.2 h. (ancianos) [176]	Es extensamente metabolizada en el hígado por CYP3A4 (Stein et al, 2011) con pequeñas cantidades eliminadas por la orina (Sabatowski et al, 2004), es convertida a sus metabolitos inactivos principalmente por oxidación e hidroxilación, y solo menos del 1% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina y heces (Burgess et al, 1982; Truven Health Analytics, Inc., 2013).
	Excreción	Renal (70-75%) Heces (21%)	
	Riesgo en embarazo	Categoría "C"	

Es extensamente metabolizada en el hígado por CYP3A4 (Stein et al, 2011) con pequeñas cantidades eliminadas por la orina (Sabatowski et al, 2004), es convertida a sus metabolitos inactivos principalmente por oxidación e hidroxilación, y solo menos del 1% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina y heces (Burgess et al, 1982; Truven Health Analytics, Inc., 2013).

Estudios clínicos post-marketing de trazodona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Aunque trazodona (en dosis de 300-600 mg/día) se encuentra indicada para el tratamiento de la depresión en el adulto, hay abundante evidencia que apoya su utilización como hipnótico (en dosis bajas, de 25 a 100 mg/día) (Haria et al, 1994; Passani et al, 2004; Mattoo et al, 2013).

En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente, Khazaiè evaluó el efecto del tratamiento del insomnio durante el tercer trimestre del embarazo en los síntomas de depresión post-parto. Las autores incluyeron 54 mujeres embarazadas las cuales fueron asignadas a tres diferentes ramas: una de ellas tratada con trazodona, otra con difenhidramina y la otra con placebo. Tanto trazodona como difenhidramina mejoraron el perfil del sueño en comparación con placebo, después de 6 semanas de tratamiento, además ambas drogas redujeron los síntomas depresivos medidos en la segunda y sexta semanas después del parto, en comparación con el grupo tratado con placebo (Khazaiè et al, 2013).

Un estudio que comparó el efecto hipnótico de trazodona vrs. quetiapina encontró que la percepción subjetiva del promedio total de horas de sueño fue superior en los pacientes que recibieron trazodona (7.8 hrs. Vrs. 6.75 hrs.); además, los pacientes que recibieron trazodona experimentaron menos despertares nocturnos que los que fueron tratados con quetiapina (0.52 vrs. 0.75 respectivamente) (Doroudgar et al, 2013).

Los hallazgos referentes al número de despertares nocturnos fueron también reportados en el estudio de Roth, donde además se describe disminución de la fase I del sueño y también se encontró que el sueño de onda lenta es mayor con trazodona que con placebo, y trazodona no afectó las pruebas simuladas de conducción de vehículos (Roth *et al*, 2011).

Un estudio reciente, de etiqueta abierta y 12 semanas de duración evaluó el uso de dosis flexibles de trazodona (de 50 a 300 mg) en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con fibromialgia; el impacto de trazodona sobre la calidad de sueño fue marcadamente positivo, mejorando el punteo del Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), la calidad, la duración y la eficiencia del sueño; además se encontró mejoría significativa en los puntajes del Cuestionario del Impacto de la Fibromialgia (FIQ), la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI), así como en la interferencia del dolor con las actividades diarias (Morillas-Arques *et al*, 2010).

Más recientemente, Calandre, en un estudio de etiqueta abierta, de dos fases y 24 semanas de duración, evaluó la asociación de trazodona más pregabalina en pacientes con fibromialgia, encontrando que trazodona mejoró significativamente la severidad de la fibromialgia y la sintomatología asociada (Calandre *et al*, 2011).

Aunque un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de seguimiento, en 173 pacientes alcohólicos reportó mejoría subjetiva en la calidad de sueño durante el período de tratamiento, la cual desapareció al suspender el tratamiento (McCleery *et al*, 2011), otro estudio doble ciego controlado con placebo no encontró mejoría, ni subjetiva ni objetiva, en el tratamiento de los trastornos del sueño en adictos a opioides (Friedmann *et al*, 2008). El primero de los dos estudios señalados, encontró que aunque trazodona mostró un efecto positivo a corto plazo sobre la calidad de sueño en pacientes alcohólicos en el período post-desintoxicación podría impedir la mejoría en el consumo de alcohol durante ese mismo período e incluso llevar a un incremento de la bebida al suspender el tratamiento (Calandre *et al*, 2011).

Un estudio piloto realizado previamente, comparando trazodona vs. gabapentina en el tratamiento del insomnio en pacientes alcohólicos ambulatorios encontró que gabapentina fue superior a trazodona en el tratamiento de estos pacientes (Stein *et al*, 2011).

Un estudio reciente, doble ciego, aleatorizado, controlado, demostró la efectividad de 50 mg de trazodona en pacientes con enfermedad de Alzheimer y trastorno del sueño (Doroudgar *et al*, 2013) esta efectividad ha sido confirmada por otros investigadores (Bertisch *et al*, 2014; McCleery *et al*, 2014).

Las indicaciones terapéuticas mejor documentadas de trazodona se resumen en la tabla 18.5.

Tabla 18.5.

Indicaciones terapéuticas de trazodona (Haria *et al*, 1994; Morillas-Arques *et al*, 2010; Calandre *et al*, 2011; Roth *et al*, 2011; Fagiolini *et al*, 2012; Doroudgar *et al*, 2013; Mottoo *et al*, 2013, Camargos *et al*, 2014).

Hipnótico.
Tratamiento de la depresión.
Tratamiento de la fibromialgia.
Trast. del sueño en enf. de Alzheimer.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de trazodona.

Aunque no se conocen contraindicaciones.

Se ha reportado incremento del riesgo de hipotensión ortostática, especialmente en ancianos y en cardiopatas (Thase, 2003; Fulda *et al*, 2013). Este efecto debe tomarse en cuenta y advertir a los pacientes del riesgo de caídas.

Es importante tener en mente que los antidepresivos podrían incrementar el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (Thase, 2003). Además vale la pena recordar que los antidepresivos no deberían utilizarse en el tratamiento del insomnio agudo.

Se han reportado algunos síntomas asociados al uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión, cuya relación causal con el aumento de riesgo suicida en adultos y niños no ha sido bien establecida: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía (Thase, 2003), por lo que debe advertirse a los familiares y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos —para la depresión u otras indicaciones (sean estas psiquiátricas o no)— sobre la necesidad de monitorizar al

paciente por el posible apareamiento de agitación, irritabilidad, cambios de conducta inusuales u otros síntomas descritos, así como por aumento de la ideación suicida (Thase, 2013).

Trazodona puede causar somnolencia o sedación y además puede alterar la capacidad física o mental requerida para la realización de tareas que requieran coordinación o sean potencialmente peligrosas (Thase, 2013).

El uso concomitante con otros antidepresivos o antipsicóticos puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico y de síndrome neuroléptico maligno (Odagaki *et al*, 2005).

Trazodona prolonga el intervalo QT/QTc y podría causar Torsades de Pointes y muerte súbita incluso en dosis bajas (Odagaki *et al*, 2005), por lo que antes de iniciar el tratamiento debe realizarse EKG en todo paciente mayor de 40 años; además debe evitarse su uso combinado con otras drogas con potencial de prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores de CYP3A4 (Odagaki *et al*, 2005). De igual manera, debe evitarse el uso de trazodona en la fase de recuperación inicial de un infarto del miocardio (Aton *et al*, 2009).

Trazodona en dosis bajas podría incrementar la distracción, afecta la memoria al día siguiente de la administración, el equilibrio y la resistencia muscular (Roth *et al*, 2011).

Debe evitarse el uso concomitante de trazodona con anti-inflamatorios no esteroideos, aspirina y otras drogas que afecten la coagulación, por el incremento de riesgo de sangrado gastrointestinal que se ha reportado en los medicamentos que interfieren con la recaptura de serotonina (Odagaki *et al*, 2005).

Se han reportado algunos casos raros de priapismo en hombres tratados con trazodona (Odagaki *et al*, 2005).

En los pacientes tratados con trazodona debe monitorizarse los niveles de sodio, ya que se ha reportado hiponatremia en pacientes tratados con antidepresivos (Odagaki *et al*, 2005).

La suspensión abrupta del tratamiento con trazodona puede causar síntomas de abstinencia.

Se ha reportado que 100 mg de trazodona incrementan el esfuerzo relacionado con el umbral de despertar en respuesta a la hipercapnia en sujetos con apnea obstructiva de sueño; si bien este estudio incluyó una muestra pequeña de sujetos (10 sujetos, de los cuales sólo nueve fueron incluidos en el estudio), su resultado es importante a tener en consideración a la hora de tratar pacientes con este tipo de condición (Heinzer *et al*, 2008).

Aunque trazodona pasa en cantidades mínimas a la leche materna, su uso en la lactancia debería evitarse (Hyslop & Taylor, 1980).

Efectos adversos

Un interesante estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, patrocinado por el NIMH, evaluó el efecto de trazodona sobre la función cognitiva, psicomotora y actividad polisomnográfica en 63 pacientes adultos con insomnio primario, la dosis de trazodona utilizada fue de 50 mg (que es la dosis más utilizada para el tratamiento del insomnio), los resultados más relevantes del estudio incluyeron: trazodona disminuyó los despertares nocturnos, la fase 1 del sueño y la dificultad para conciliar el sueño, aumentó el sueño de onda lenta; pero mostro alteración en la memoria a corto plazo, en el aprendizaje verbal y la resistencia muscular (medida en el brazo) (Brogden *et al*, 1981).

Hace algunos años se reportó un caso de necrosis hepática fatal en una mujer de 72 años de edad con depresión psicótica aguda, al combinar trazodona 200 mg diarios, Carbonato de Litio 400

Tabla 18.6.
Otros efectos adversos reportados con trazodona (Cassidy & Pearson, 1986; Hardy & Sirois, 1986; Hull *et al*, 1994; Odagaki *et al*, 2005; Stahl, 2009; Doroudgar *et al*, 2013; Mattoo *et al*, 2013).

Cefaleas
Diarrea
Disfunción cognitiva y motora
Disminución de líbido, disfunción sexual y eréctil
Dolor de espalda
Estreñimiento
Fatiga
Náusea
Necrosis hepática fatal
Orgasmo anormal
Reducción del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial
Reducción de la movilidad del esperma
Retraso de la eyaculación
Sangrado gastrointestinal
Sedación
Síndrome neuroléptico maligno
Síndrome serotoninérgico
Síntomas de abstinencia
Taquicardia
Visión borrosa

mg cada día y Trifluoperazina 2 mg dos veces al día (Hull *et al*, 1994).

Tabla 18.7.
Interacciones farmacológicas de trazodona (Warrington *et al*, 1984; Karam-Hage & Brower, 2003; Ogadaki *et al*, 2005).

Evitar el uso concomitante con ritonavir, indinavir, ketoconazole, itraconazol y otros inhibidores de CYP3A4. Existe riesgo potencial de interacción cuando se administra con inhibidores de CYP3A4, los cuales pueden elevar las concentraciones séricas de trazodona y modificar la vida media de esta, causando náuseas, hipotensión, síncope.

El uso concomitante con otros serotoninérgicos puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Existe riesgo potencial de interacción cuando se administra con inductores de CYP3A4, los cuales pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de trazodona y su metabolito activo.

No debe utilizarse en combinación con IMAO, o dentro de un lapso de 14 días después de haber discontinuado el tratamiento con un IMAO.

Puede elevar las concentraciones séricas de digoxina o fenitoína.

Puede potenciar el efecto sedativo del alcohol, barbitúricos u otros depresores del SNC. Cuando se combina con alcohol, se altera el umbral de frecuencia de cierre de los ojos, el tiempo de elección de una reacción.

Se reportó un caso de hiponatremia y convulsiones tónico-clínicas asociados a sobredosis de trazodona (350 mg) en una mujer de 72 años de edad (Ballestieri *et al*, 1992). También se reportó estado de coma en un paciente de 80 años de edad con enfermedad de Alzheimer, a pocos días de haber iniciado tratamiento con trazodona en dosis bajas asociado a ginkgo biloba (Galluzzi *et al*, 2000).

Las interacciones farmacológicas más relevantes se describen en la tabla 18.7.

Antihistamínicos

Los receptores de histamina pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G, en este caso el ligando endógeno de los mismos es la histamina (Hill *et al*, 1997). Esta superfamilia representa por lo menos 500 receptores de membrana individuales que comparten la una estructura común de 7 segmentos α helicoidales (Hill, 2006).

Desde hace muchos años se conoce los efectos sedativos de los antagonistas de los receptores H1 (Martinez-Mir *et al*, 1990), más recientemente se subrayó la importancia de los receptores H3 en la regulación de la actividad de la histamina y otros sistemas neurotransmisores

(McCleery *et al*, 2014). El bloqueo de los receptores H1 en la corteza y el núcleo preóptico ventrolateral en el hipotálamo apaga el switch sueño-despertar promoviendo la sedación y el sueño. Estos receptores se hallan ampliamente distribuidos en el cerebro y las mayores densidades se encuentran en la neocorteza, hipocampo, núcleo accumbens, tálamo e hipotálamo posterior, mientras en el cerebelo y ganglios basales se hallan en poca densidad (Chang *et al*, 1979; Kanba & Richelson, 1983; Martinez-Mir *et al*, 1990; Yanai *et al*, 1994).

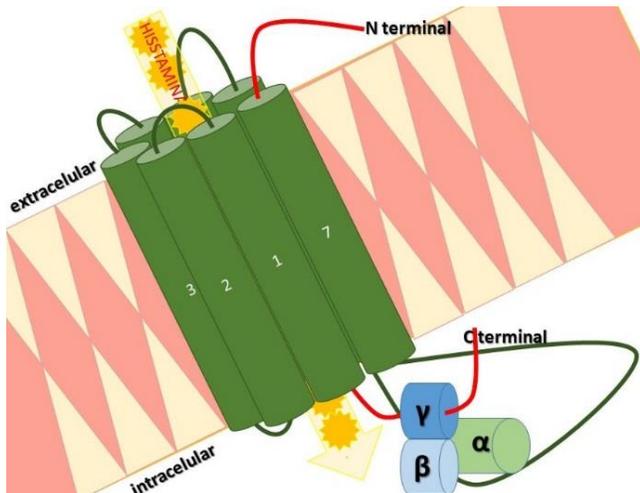


Figura 18.5.: Diagrama del receptor H1.

El receptor H1 es activado por la histamina liberada por neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo y tubérculos mamilares. Las neuronas histaminérgicas de los tubérculos mamilares se activan durante el ciclo sueño despertar. Esta activación conduce a la inhibición de los canales de potasio de las membranas celulares (Reiner & Kamondi, 1994).

El receptor H1 consta de 7 dominios transmembrana y sitios de glucosilación N-terminal. Los sitios de unión a la histamina se localizan entre los dominios transmembrana 3 y 5 (ver la figura 18.6) (Church & Church, 2011; Slack *et al*, 2011; Cordova-Sintjago *et al*, 2012; Shimamura *et al*, 2012; Unal & Kamik, 2012), cuando la histamina cruza el receptor se estabiliza en su conformación activa.

El gen del receptor H1 de histamina codifica una proteína de 487 aminoácidos con una masa molecular de 45.8 kDa (Fukui *et al*, 1994; De Backer *et al*, 1998).

Antihistamínicos como difenhidramina, clorfeniramina, y otros se han usado desde hace mucho tiempo para el tratamiento del insomnio, y aunque este tipo de drogas son efectivos en el tratamiento del insomnio leve a moderado, sus efectos anticolinérgicos, las alteraciones psicomotrices y la sedación al día siguiente, pueden causar problemas (Saddichha, 2010).

Aunque la familia de drogas antihistamínicas es muy abundante, la evidencia disponible para garantizar su seguridad y eficacia como hipnóticos es muy limitada (Morin *et al*, 2005). Sin embargo, la mayoría de productos de venta sin prescripción para el tratamiento del insomnio contienen entre los componentes de su fórmula, diferentes antihistamínicos.

No vamos a revisar todos los antihistamínicos, vamos a enfocarnos únicamente en una molécula –hidroxicina– que, a nuestro criterio, es la más prescrita de este grupo de moléculas, para el tratamiento del insomnio; otras, como dijimos, se utilizan ampliamente sin prescripción (clorfeniramina, difenhidramina, etc.).

Otro objetivo para el tratamiento de trastornos del sueño como la hipersomnia idiopática y sintomática resistente a las drogas, es el receptor H3. Un estudio publicado recientemente evaluó el uso de pitolisant, un agonista inverso de los receptores H3 (Dela Herran-Arita & Garcia-Garcia, 2013), que incrementa el despertar aumentando la liberación del histamina en el cerebro por medio del bloqueo de la recaptura de histamina por los receptores H3 presinápticos, obteniendo una tasa de riesgo/beneficio favorable en 23-38% de pacientes resistentes a drogas (Leu-Semenescu *et al*, 2014).

A. Hidroxicina

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica de hidroxicina.

El clorhidrato de hidroxicina (2-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]etanol hidrocloreuro) es un anihistamínico de primera generación de la clase de las feniletilaminas y piperazinas.

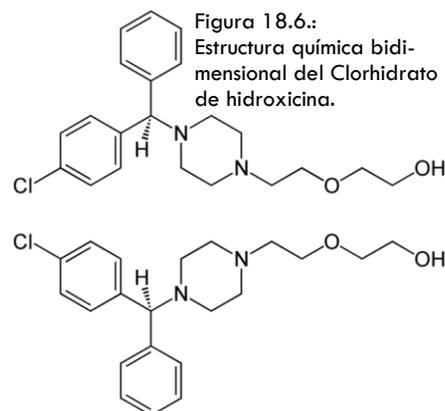
La estructura química bidimensional se muestra en la figura 18.6, y sus características farmacocinéticas se describen en la tabla 18.8.

Pertenece al grupo de antihistamínicos H1; es un potente agonista inverso del receptor H1 (White & Boyajy, 1960; Kubo *et al*, 1987; Snowman & Snyder, 1990, Guillard *et al*, 2002). No se halla relacionada ni con las benzodiazepinas ni con las fenotiazinas. Es utilizada para el tratamiento de la urticaria (Church & Church, 2013), alergias (Kaplan, 2012), prurito (Pfizer Inc., 2001; AHFS, 2003), insomnio (Fischbach, 1983; Phillip & Kapp, 1983), ansiedad (Cassano *et al*, 2002; Tonks, 2003; Huh *et al*, 2011; Iskandar *et al*, 2011) y para potenciar el efecto analgésico de los opiáceos (Morich & Pepeu, 1978).

Se ha observado que, cuando se administran antihistamínicos H1 durante la noche, se incrementa la latencia del inicio del sueño REM y se reduce la duración del sueño REM (Simons *et al*, 1984; Boyle *et al*, 2006; Rojas-Zamorano *et al*, 2009).

Hidroxicina se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y los efectos clínicos se hacen evidentes a los 15 o 30 minutos luego de la administración oral (Simons *et al*, 1984; Church & Church, 2013). Y el efecto sedativo persiste por 4-6 hrs luego de la administración de una dosis única.

Se distribuye ampliamente a la mayoría de tejidos y líquidos. Se ignora si cruza la barrera placentaria o se distribuye a la leche. Se elimina por las heces a través de eliminación biliar.



Estudios clínicos post-marketing en trastornos del sueño y otras alteraciones

Varios estudios han demostrado que hidroxicina es efectiva para el alivio de la ansiedad (Fischbach, 1983; Tonks, 2003), así como para el alivio del prurito secundario a condiciones alérgicas (Rojas-Zamorano *et al*, 2009, Kaplan, 2012), también se ha utilizado como sedante en premedicación y luego de anestesia general

Tabla 18.8. Características farmacocinéticas de hidroxicina

Fórmula molecular	C21H27ClN2O2
Peso molecular	447.83 g/mol
Conc. sérica máxima	2.1 ± 0.4 hr [237].
Metabolismo	Hepático
Metabolito	Cetirizina
Vías metabólicas	CYP3A4 y CYP3A5
Biodisponibilidad	Alta
Unión a proteínas	93%
Excreción	Vías biliares / Heces. Orina
Tasa de aclaramiento	9.78 ± 3.25 ml/min/kg.
Vida Media	20-24 hrs [238].

(Kaplan, 2012; Church & Church, 2013); además, se ha utilizado para disminuir la necesidad de analgésicos opiáceos (Kaplan, 2012; Vastaril, 2013). También se le ha utilizado para aliviar la ansiedad antes y después del parto (Simons *et al*, 1984; Kaplan, 2012).

Reportes preliminares proporcionados por Ghanizadeh dan cuenta de un posible rol en el tratamiento del bruxismo en niños (Ghanizadeh, 2013), este efecto podría hallarse relacionado con la acción antidopaminérgica de hidroxicina (Kucuk *et al*, 2013).

Aunque se ha comparado su eficacia vs. hidrato de cloral para la sedación en el registro de EEG en niños, los resultados son conflictivos, algunos autores describen el hallazgo de resultados favorables para hidroxicina en lo que respecta a sedación y eventos adversos (Bektas *et al*, 2014); mientras otros han obtenido resultados desfavorables (Sezer & Alehan, 2013).

Por otra parte, estudios en cultivos celulares de virus de hepatitis C han demostrado cierta efectividad antiviral de hidroxicina (Rojas-Zamorano *et al*, 2009).

De forma anecdótica vale decir, que en nuestra experiencia, hidroxicina también podría ser de utilidad en el manejo de la agitación en los estados agudos de abstinencia alcohólica y para el manejo de la acatisia.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de hidroxicina

Hidroxicina está contraindicada en casos de alergia o hipersensibilidad a hidroxicina (Morichi & Pepeu, 1978; Gillard *et al*, 2002; Church & Church, 2013), su uso también debería evitarse durante el embarazo (Morichi & Pepeu, 1978; Gillard *et al*, 2002; Church & Church, 2013).

Cuando se toman antihistamínicos H1 durante el día pueden causar somnolencia diurna, sedación, mareos, fatiga y alteración de la concentración y la memoria (Simons, 2004; Juniper *et al*, 2005).

Aunque hidroxicina está catalogada en la categoría “C” de riesgo durante el embarazo, un estudio observacional de cohorte y meta-análisis reciente, con su metabolito activo (cetirizina); no encontró diferencias significativas en la tasa de malformaciones mayores entre el grupo de mujeres expuestas a cetirizina y el grupo no expuesto a agentes teratogénicos; en el meta-análisis no encontró asociación con un incremento clínicamente importante en el riesgo de resultados adversos en el feto (Etwel *et al*, 2014).

Un meta-análisis previo (con más de 200,000 participantes) tampoco encontró riesgo de malformaciones tras la exposición durante el 1er trimestre (Seto *et al*, 1997). No se conoce si hidroxicina se distribuye a la leche.

Un pequeño estudio comparativo, prospectivo, con seguimiento de 120 mujeres expuestas a hidroxicina y 39 a cetirizina (el principal metabolito activo de hidroxicina) -37 de ellas durante el primer trimestre de embarazo- no encontró diferencias en el resultado del embarazo entre las mujeres expuestas y el grupo control (Einarson *et al*, 1997).

Hidroxicina puede causar somnolencia, por lo que debe advertirse al paciente que la realización de actividades que requieran alerta mental o coordinación física pueden verse alteradas (Fischbach, 1983; Philipp & Kapp, 1983; Vistaril, 2013).

El uso concomitante con otros depresores del SNC podría potencializar su efecto depresor sobre el SNC (Fischbach, 1983; Philipp & Kapp, 1983; Vistaril, 2013).

Hidroxicina puede potenciar el efecto de los anticoagulantes por lo que debe mantenerse en mente este efecto en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con anticoagulantes e Hidroxicina (Einarson *et al*, 1997).

Cuando hidroxicina se administra por vía parenteral puede causar malestar en el sitio de inyección, absceso estéril, eritema, irritación local y necrosis tisular en el sitio de inyección (Fischbach, 1983). También se ha reportado flebitis y hemólisis luego de la administración IV (Fischbach, 1983).

Efectos adversos

Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen somnolencia y sequedad de boca (AHFS, 2003; Mig-norance *et al*, 2014).

Se han reportado dos casos de exantema pustuloso generalizado agudo asociados a hidroxicina (Tsai *et al*, 2007; Kumar & Rai, 2011).

Se ha descrito necrosis cutánea secundaria a extravasación de hidroxicina administrada por vía parenteral (Kishi *et al*, 2014).

Otro posibles efectos adversos incluyen mareos, los cuales suelen ser de naturaleza transitoria y desaparecen a los pocos días de iniciado el tratamiento; además movimientos involuntarios (incluyendo temblor y convulsiones) sobre todo con dosis mayores de las recomendadas (Pfizer Inc., 2006). También se han reportado visión borrosa y estreñimiento (Atarax side effects drug center, 2014).

Se han reportado 18 casos de síndrome de Baboon (exantema flexural intertriginoso simétrico) asociados a la administración de hidroxicina, el último de ellos fue en el 2013, en un hombre de 60 años de edad (Akkari *et al*, 2013).

Interacciones farmacológicas

La combinación de hidroxicina con aripiprazol puede potencializar el efecto sedativo de hidroxicina (Meds-cape, 2014).

La combinación con estimulantes α -adrenérgicos tiene efectos antagónicos; sin embargo su uso en pacientes tratados con beta-bloqueadores debe hacerse con precaución pues poseen un efecto antagonista y el efecto de la interacción no está claro (Möhler, 2006).

La combinación con amitriptilina, butirofenonas, benzamidas o antipsicóticos piperazínicos potencializa el efecto sedativo (Atarax side effects drug center, 2014).

Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican el efecto anticolinérgico y los efectos depresores de los anti-histamínicos sobre el SNC (Atarax side effects drug center, 2014).

Las principales interacciones farmacológicas de hidroxicina se describen en la tabla 18.9.

Tabla 18.9.: Interacciones farmacológicas de hidroxicina.	
DROGA	INTERACCION
Agentes anticolinérgicos	Adición del efecto anticolinérgico.
Depresores del SNC (ej. Alcohol, opiáceos y otros analgésicos, anestésicos, barbitúricos y sedantes)	Efecto aditivo sobre el SNC. (Combinar con precaución para evitar la sedación excesiva)
Epinefrina	Inhibición y reversión del efecto vasopresor de epinefrina. (Si se requiere un vasopresor, use de preferencia una droga alternativa – p.ej., norepinefrina)

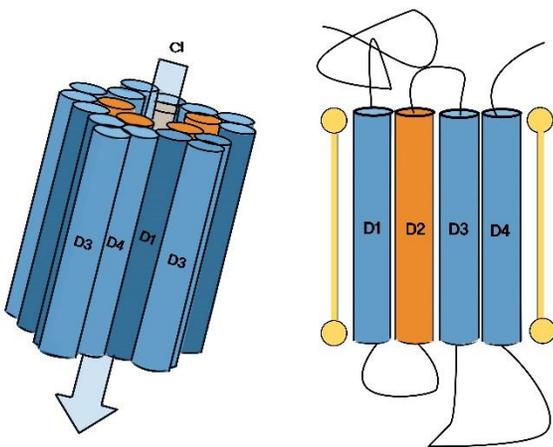


Figura 18.8:
Estructura del receptor GABA α

Drogas Z

El GABA es el mayor neurotransmisor inhibitorio del cerebro, posee un efecto neuromodulador sobre la liberación de neurotransmisores excitatorios, entre los que se encuentran acetilcolina, glutamato y monoaminas.

Los receptores GABA α (ver figura 18.7) son receptores extrasinápticos de alta afinidad que se activan por la caída sostenida de los niveles de GABA en el ambiente (Egawa & Fukuda, 2013).

Estos receptores son miembros de la superfamilia de canales iónicos activados por ligando. Están compuestos de la combinación de uno o más tipos específicos de subunidades que se ensamblan para formar un canal heteropentamérico permeable al cloro.

Aunque se han identificado al menos 19 diferentes subunidades (Barnard *et al*, 1998), la mayoría de receptores GABA α en el SNC consisten de subunidades α (1-6), β (1-3), y γ (1-3) (Möhler, 2006). Las subunidades del receptor consisten de 4 dominios hidrofóbicos transmembrana (D1-D4); se cree que D2 alinea el poro del canal. El GABA se une al segmento N-terminal extracelular, que además contiene sitios de unión para drogas psicoactivas como las benzodiazepinas y

Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen somnolencia y sequedad de boca (AHFS, 2003; Mig-norance *et al*, 2014).

los hipnóticos no benzodiazepínicos (Martin-Lopez & Navarro, 2009). Cada sub-unidad del receptor contiene una larga cadena intracelular entre el dominio D3 y el dominio D4, sitio para la interacción con varias proteínas, así como para varias modificaciones post-traslacionales que modulan la actividad del receptor.

De todas las subunidades que conforman este receptor, sin embargo los que se expresan en el cerebro están compuestos principalmente por dos subunidades α , dos β , y una γ ; principalmente formado por las subunidades $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (60%), seguido por $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ (15-20%), $\alpha 3\beta 2/3$ (10-15%), $\alpha 5\beta 3\gamma 2/\gamma 3$ (15%) [262, 263]. El neurotransmisor GABA se une al receptor entre las subunidades α y β , dando lugar a la apertura del canal y la entrada rápida de Cl^- a la célula; en el caso de las benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos el sitio de unión es entre las subunidades α y γ , por lo tanto parece ser que las características farmacológicas del receptor dependen de la subunidad α que esté presente, los receptores compuestos por subunidad $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ o $\alpha 5$ son sensibles a benzodiazepinas mientras que los que presentan la $\alpha 4$ o $\alpha 6$ no lo son (Chen *et al*, 2013b; Paulke *et al*, 2014).

La subunidad $\alpha 1$ está asociada a la inhibición fásica cerebral e interfiere específicamente en los efectos sedativos y anticonvulsivos de los ligandos, en cuanto a las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ se encuentra asociación con la inhibición fásica cerebral y la acción ansiolítica del ligando, por su parte la subunidad $\alpha 5$ interviene en el proceso de aprendizaje y ansiedad, comparte con las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 6$ la localización en zonas extra sinápticas (Atack *et al*, 2005; Dias *et al*, 2005; Morris *et al*, 2006; Navarro *et al*, 2006; Olsen & Sieghart, 2009; Sanofi Synthelabo, 2014).

La transmisión GABAérgica en la formación reticular del puente desempeña un rol protagónico en la regulación del sueño y del despertar. Cuando se administran, directamente sobre la formación reticular, drogas o agonistas de los receptores GABAA que incrementan los niveles de GABA a nivel extracelular, se produce un incremento en el tiempo destinado al despertar y disminuye el tiempo de sueño mientras los antagonistas hacen lo contrario (Camacho-Arroyo *et al*, 1991; Xi *et al*, 1999; Sanford *et al*, 2003; Watson *et al*, 2008; Flint *et al*, 2010).

Las drogas que interactúan con el receptor post-sináptico GABAA e incrementan la actividad GABA se han utilizado como anticonvulsivantes, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes. Los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABAA constituyen el tratamiento standard utilizado en la incapacidad de iniciar o mantener el sueño; los agonistas GABAA también se utilizan de forma extensiva en salas de operaciones y unidades de procedimientos médicos para eliminar los despertares (Vanini *et al*, 2012).

Aunque en la mayoría de literatura se incluyen dentro de las “Drogas Z” sólo a la eszopiclona, zaleplona, zolpidem y zopiclona, nosotros incluimos en este grupo al indiplón por compartir el mismo mecanismo de acción.

A. Eszopiclona.

Eszopiclona, el estereoisómero dextrógiro de la zopiclona (isómero S), es uno de los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento del insomnio en la actualidad (Huang *et al*, 2010). Este hipnótico no benzodiazepínico pertenece a la familia de las ciclopirononas. La estructura química se ilustra en la figura 18.7.

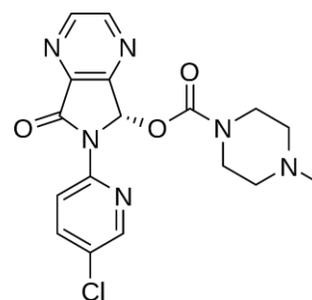


Figura 18.7.: Estructura química bidimensional de eszopiclona.

A pesar de haber recibido una opinión favorable para su comercialización en la Unión Europea, en octubre de 2008, de parte del Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) (EMA, 2009), la compañía farmacéutica propietaria de la patente, Sepracor Pharmaceuticals Ltd, retiró su aplicación para la autorización del marketing por la negativa de la EMA a catalogar la molécula como nueva, debido a su parecido con la zopiclona (Vanini *et al*, 2012).

Un interesante artículo publicado recientemente cuestiona la utilidad de los “switch quirales” en el marketing farmacológico, que ocurre cuando una molécula racémica (compuesta de dos enantiómeros) es reemplazada por una versión purificada de uno de los dos enantiómeros; los autores evaluaron 9 enantiómeros autorizados por la FDA entre 2001 y 2011 (uno de los cuales fue eszopiclona) y no encontraron evidencia de mayor eficacia cuando se les comparó con sus precursores racémicos en los ensayos pivotaes que condujeron a su aprobación, e incluso en la mayoría de casos no hubo una comparación directa entre el enantiómero y su precursor racémico (Gellad *et al*,

2014). Una conclusión que podría derivarse de este estudio es que la razón para la autorización de los enantiómeros por parte de la FDA, responde a intereses puramente económicos, mientras que para la industria es seguir explotando una patente que está a punto de vencerse.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Eszopiclona comparte la selectividad de zopiclona por los receptores GABA_A pero se diferencia de la molécula racémica original en que su eficacia es mayor sobre las sub-unidades α_2 y α_3 (Möhler, 2006; Cimolai, 2007; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Gunja, 2013a; Jantos *et al*, 2013).

Eszopiclona, al igual que las benzodiazepinas, actúa sobre el receptor GABA-benzodiazepínico modulando el canal de cloro, y actuando a través de este para ejercer su efecto hipnótico; sin embargo, a diferencia de las benzodiazepinas, los hipnóticos no-benzodiazepínicos son α_1 -GABA selectivos (Möhler, 2006; Drover, 2004). Tanto eszopiclona como el racemato original, zopiclona, son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A (Fox *et al*, 2013; Uslaner *et al*, 2013).

Tabla 18.10.: Características farmacocinéticas de eszopiclona (Sepracor, 2005; Brielmaier, 2006).	
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₇ CIN ₆ O ₃
Vía de administración	Oral
Categoría riesgo embarazo	C
Metabolismo	Oxidación hepática y desmetilación (CYP3A4 y CYP2E1)
Unión a proteínas	52-59%
Vida media	6 hrs.
Excreción	Renal

Estudios que han evaluado el tratamiento con eszopiclona durante todas las noches a lo largo de un período de 12 meses de seguimiento demostraron que no existe desarrollo de tolerancia, por lo que no es necesario incrementar la dosis del medicamento; asimismo se ha reportado que no da lugar a la presencia de efectos adversos, ni al desarrollo de dependencia (Wessell & Weart, 2005; Randall *et al*, 2012).

Eszopiclona se absorbe y se dispersa rápidamente por los tejidos luego de ser administrada por vía oral; su concentración máxima en el plasma se alcanza en 1 hora y es proporcional a la dosis ingerida, alcanza una concentración de entre 8.4 y 15.0 nG/mL, luego de una dosis de 2 mg y 3 mg respectivamente, lo que representa el 38% de la concentración en aproximadamente 1 hr (Möhler, 2005; McCrae *et al*, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012; Egawa & Fukuda, 2013).

La absorción de eszopiclona puede verse reducida si se administra con, o inmediatamente después de, una comida alta en grasa (Wessell & Weart, 2005).

Debido a que eszopiclona se une pobremente a las proteínas plasmáticas, su distribución no se verá mayormente afectada por otras drogas que compiten por la unión a las proteínas, esto favorece su perfil de interacciones farmacológicas con drogas que se distribuyen unidas a las proteínas plasmáticas (Laustsen, 2005).

La concentración de eszopiclona en el plasma alcanza el 38% una hora después de su ingesta, esta concentración máxima varía dependiendo de la dosis, cuando esta es de 3 mg el pico máximo se alcanza en 1 a 1.6 hrs, para esta misma dosis se estima que su vida media varía entre 5.5 y 7.2 horas, con un promedio de 6.1 horas cuando se trata de una dosis estándar (Brielmaier, 2006; Gellad *et al*, 2014), se metaboliza en el hígado por CYP3A4 y CYP2E1, su vida media en adultos jóvenes sanos es de 6 hrs, aunque esta puede prolongarse hasta 9 horas en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en personas que están siendo tratadas con algún inhibidor de CYP3A4 (Möhler, 2006; Greenblatt & Zammit, 2012; Gellad *et al*, 2014); además, en estos pacientes, la concentración en sangre puede incrementarse de 4 a 7 veces su valor normal (Möhler, 2006; Lankford, 2007).

Menos del 10% del fármaco se excreta en la orina sin cambios durante las primeras 6 hrs luego del consumo (Möhler, 2006; Gellad *et al*, 2014).

Krystal, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de seis meses de seguimiento en 791 pacientes con insomnio crónico, reportan que durante la primer semana de tratamiento los pacientes con dificultad para conciliar el sueño que fueron tratados con eszopiclona lo consiguieron aproximadamente 37 minutos más rápido, con menores episodios de despertar nocturno y durmieron 50 minutos más que los pacientes controlados con placebo; a los

6 meses los mismos pacientes se dormían 16 minutos antes que los pacientes tratados con placebo, lo cual ilustra la eficacia del tratamiento con eszopiclona a largo plazo (Krystal *et al*, 2012).

En su mayoría, los estudios realizados coinciden en una disminución de la somnolencia diurna a la mañana siguiente de la dosis necesaria para inducir el sueño (Flint *et al*, 2010) así como mejoría evidente con dosis de 2 y 3 mg sobre los períodos de sueño, siendo estos más prolongados y de mejor calidad, en base a la cantidad de despertares nocturnos y el tiempo total de sueño (Huedo-Medina *et al*, 2012; Jantos *et al*, 2013; Gellad *et al*, 2014).

No se ha reportado insomnio de rebote tras su omisión y las personas de edad avanzada han tolerado el fármaco en dosis de 2 mg durante 12 semanas (Möhler, 2006). Tampoco se ha reportado tolerancia al fármaco tras doce meses de consumo diario (Laustsen, 2005).

Estudios clínicos post-marketing con eszopiclona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Eszopiclona se ha utilizado con éxito en el tratamiento del insomnio crónico o transitorio (Zammit *et al*, 2004; Dias *et al*, 2005; Laustsen, 2005; Melton *et al*, 2005; Rosenberg *et al*, 2005; Sharf *et al*, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Krystal *et al*, 2012; Egawa & Fukuda, 2013). La mayor parte de estudios realizados para evaluar la seguridad y eficacia del uso de eszopiclona en pacientes adultos mayores con insomnio crónico reportan buena tolerancia; sin embargo han sido estudios a corto plazo (2-4 semanas) (Erman *et al*, 2004; Rosenberg *et al*, 2005).

Eszopiclona se ha estudiado en pacientes con despertares nocturnos, en especial en pacientes que despiertan en una fase avanzada del sueño, así como en pacientes que se despiertan con sueño (Sharf *et al*, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Huedo-Medina *et al*, 2012).

En los pacientes con dificultad para conciliar el sueño la dosis recomendada es de 1-2 mg, y en los pacientes con dificultad para mantenerse dormidos la dosis usual utilizada es de 2 mg (Brielmaier, 2006).

De igual manera, eszopiclona ha mostrado propiedades hipnóticas en diferentes estudios, con buena tolerancia y percepción de mejoría en el mantenimiento del sueño, calidad de sueño y nivel de funcionamiento al día siguiente. Sin embargo, puede también producir sedación residual y alteración en las pruebas de conducción de vehículos en las primeras horas del día siguiente (Greenblatt & Zammit, 2012).

En pacientes con apnea obstructiva de sueño se ha observado que 3 mg de eszopiclona incrementan el umbral de excitación respiratoria, prolongando el período o ciclo de sueño no-REM y disminuyen el índice de apnea/hipopnea (Eckert, 2011). Un reciente estudio que comparó el efecto de eszopiclona contra desmetomidina sobre la ventilación, encontró que eszopiclona no disminuye la ventilación por minuto en ratas obesas con síndrome metabólico (Filbey *et al*, 2014).

Un estudio realizado en pacientes esquizofrénicos encontró que eszopiclona incrementa significativamente las espigas de sueño con mejoría de las tareas de secuencias motoras, estos hallazgos apoyan parcialmente la hipótesis de que el déficit en las espigas de sueño observado en pacientes esquizofrénicos altera la consolidación de memoria dependiente del sueño, función que podría resultar favorecida con el uso de eszopiclona (Wamsley *et al*, 2013). Además podría ser de utilidad tanto en el tratamiento del insomnio primario como en el insomnio en pacientes con otras comorbilidades psiquiátricas como depresión y trastornos de ansiedad generalizada (Krystal *et al*, 2012).

Un ensayo clínico reciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo demostró la efectividad de la asociación de eszopiclona más naproxeno para el tratamiento del insomnio en pacientes con espalda baja dolorosa, el estudio incluyó 52 voluntarios adultos con espalda baja dolorosa de al menos 3 meses de duración e insomnio, mostrando mejoría en el sueño, el dolor y los síntomas depresivos (Goforth *et al*, 2014).

También ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de los trastornos del sueño de la enfermedad de Parkinson (Seppi *et al*, 2011; Diederich & McIntyre, 2012).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de eszopiclona.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Campanelli, 2012).

Efectos adversos.

Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen sensación o sabor metálico en la boca (Wu *et al*, 2012), astenia, sequedad de boca, dolor de pecho, cefalea, vértigo, mareos, nerviosismo, ansiedad, lumbago, migraña, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sueños anormales y somnolencia (Briellaier, 2006; Lankford, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012).

Otros efectos adversos reportados con frecuencia incluyen edema periférico, nerviosismo, confusión, depresión, mareos, alucinaciones y disminución de la libido (Zammit *et al*, 2004; Roth *et al*, 2005b; Sharf *et al*, 2005; Briellaier, 2006; Lankford, 2007).

En lo referente al control del sueño y cansancio diurno, se observa una mejoría de 6.8% en seis meses en comparación con pacientes tratados con placebo ($p < 0.0001$), el insomnio de rebote o síndrome de abstinencia en general están ausentes en la mayoría de pacientes aunque en pocos casos puede presentarse ansiedad al omitir el medicamento tras 6 meses de tratamiento, en el caso de la tolerancia, esta se evalúa con el número de episodios de despertar que reportan los pacientes, sin embargo para este fármaco no se han reportado (Laustsen, 2005; Lankford, 2007).

Se han reportado alucinaciones y caídas aunque con muy poca frecuencia (Briellaier, 2006; Lankford, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012; Selvaraj *et al*, 2012).

En el 2012 se reportó un caso de psicosis en un paciente de 64 años de edad, con 14 años de historia de depresión e insomnio, tratado inicialmente con 1 mg de eszopiclona, la cual se incrementó gradualmente hasta 3 mg (Roth *et al*, 2005b).

En un estudio comparativo contra inhibidores duales de los receptores de orexina 1 y 2 se ha encontrado un potencial efecto negativo sobre la cognición tanto en los sujetos tratados con zopiclona como con eszopiclona (Uslaner *et al*, 2013), los autores compararon las respuestas obtenidas en tests cognitivos realizados en ratas (novel object recognition test) y monos rhesus (delayed match to simple and serial choice reaction time).

El riesgo de fractura de cadera en personas de edad evanzada es alto en todas las drogas Z, incluyendo eszopiclona, los nuevos usuarios pueden presentar además alteraciones cognitivas leves a moderadas (Berry *et al*, 2013).

Uno de los principales eventos adversos reportados con el uso de eszopiclona es el reflujo gastroesofágico (Roth *et al*, 2005b). Aunque es poco frecuente, este fármaco causa hipo en algunos casos, este efecto se ha reportado en pacientes que se someten a tratamiento de 6 a 12 meses sin importar la frecuencia de la ingesta, este síntoma debe investigarse con la familia del paciente pues suele pasar desapercibido por el paciente (Vorona *et al*, 2014). El hipo podría estar relacionado con el reflujo gastroesofágico mal controlado que se presenta en estos pacientes con la ingesta del medicamento de forma crónica.

Interacciones farmacológicas.

Debe evitarse el uso combinado con alcohol u otros medicamentos con propiedades o efectos sedativos sobre el SNC, debido a que tal combinación podría potencializar el efecto sedativo y resultar en sedación excesiva.

Debe evitarse el uso combinado con estimulantes de CYP3A4, como rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, etc; debido a que estos acortan la vida media de eszopiclona.

Eszopiclona tampoco debe utilizarse en pacientes tratados con ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, nefazodona, ritonavir o nelfinavir, u otros inhibidores de CYP3A4, ya que estos actúan prolongando la vida media de eszopiclona en sangre (Briellaier, 2006).

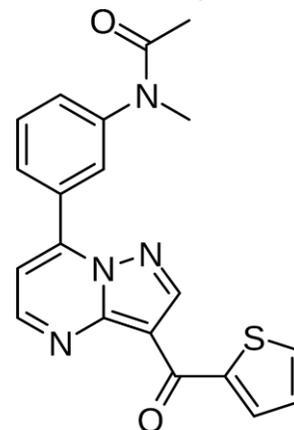
B. Indiplón.

Figura 18.8.:
Estructura química
bidimensional del Indiplon.

Indiplón es un novedoso sedante e hipnótico no benzodiazepínico, perteneciente a la familia de las pirazolopirimidinas, cuya fórmula empírica es C₂₀H₁₆N₄O₂S que fue aprobado recientemente para el tratamiento del insomnio (Petroski *et al*, 2006). Su estructura química bidimensional se presenta en la figura 18.8.

Indiplón es un potenciador alosterico positivo de alta afinidad con selectividad por la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABAA (Foster *et al*, 2004; Petroski, *et al*, 2006), es un potenciador eficaz de la respuesta neuronal mediada por los receptores GABAA (Sullivan *et al*, 2004), actúa uniéndose a la subunidad $\alpha 1$ con la finalidad de inducir sedación (Laustsen, 2005; Lemon *et al*, 2009; Vorona *et al*, 2014) además presenta alguna selectividad por la subunidad $\alpha 6$ (Foster *et al*, 2004).

Se han desarrollado dos diferentes formulaciones con el propósito de dar tratamiento a dos distintos tipos de insomnio: indiplón-IR, de liberación inmediata, para la dificultad para conciliar el sueño; e indiplón-MR, de liberación moderada, para el mantenimiento del ciclo de sueño (Laustsen, 2005; Lydiard *et al*, 2006).

El uso de indiplón-IR fue aprobado en el año 2006 por la FDA (Laustsen, 2005), sin embargo la solicitud de aprobación de indiplón-MR fue rechazada en el 2006 por la FDA (Petroski *et al*, 2006; Pandi-Perumal *et al*, 2009) por lo que esta molécula no se comercializa en los EEUU.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Tabla 18.11.: Características farmacocinéticas de indiplon.	
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S
Vía de administración	Oral
Categoría riesgo embarazo	C
Metabolismo	Acetilamida deacetilasa CYP1A1, CYP1A2 CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
Concentración máxima	30 minutos
Vida media	1 hora
Excreción	renal

Tanto indiplón-IR como indiplón-MR han mostrado ser bien tolerado (Zammit *et al*, 2004; Wessell & Weart, 2005; Walsh *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008). El uso de indiplón-IR en dosis de 5 a 20 mg no desarrolla síntomas de abstinencia ni dependencia al abandonar el tratamiento (Laustsen, 2005).

El tratamiento con esta molécula ha demostrado ser efectivo en los parámetros de inducción del sueño, así como en el mantenimiento del mismo, tanto en el paciente adulto joven como en el paciente de la tercera edad (Laustsen, 2005; Lankford, 2007). También ha

mostrado efectividad en pacientes con insomnio crónico con despertares nocturnos (Roth *et al*, 2005b).

Se ha observado que tanto indiplón-IR de 5 mg y 10 mg, como indiplón-MR de 15 mg, presentan una mejoría significativa en el tiempo que tarda el paciente para conciliar el sueño (Sharf *et al*, 2007), el tiempo total de duración del sueño y disminución de episodios de despertar durante la noche (Laustsen, 2005). Indiplón-IR ha mostrado ser una molécula relativamente segura y efectiva para el tratamiento del insomnio tanto en la población de adultos jóvenes como en la población de ancianos (Petroski *et al*, 2006).

Se ha demostrado la efectividad de indiplón en la inducción del sueño, con una latencia de inicio del sueño significativamente más corta comparada con placebo (Sharf *et al*, 2007), además de incremento de la duración del sueño y mejoría en la calidad de sueño, sin presencia de síntomas residuales al día siguiente del consumo de este fármaco (Rosenberg *et al*, 2007; Roth *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008). A través de un estudio con polisomnografía se demostró disminución en el tiempo para entrar en la etapa de sueño y el mantenimiento prolongado de éste con menos periodos de vigilia (Rosenberg *et al*, 2007).

Indiplón tiene afinidad selectiva por el receptor $\alpha 1$ -GABAA hasta 9 a 10 veces mayor que por el receptor que presenta las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, lo cual explica el alto potencial sedativo de la molécula y su bajo potencial como ansiolítico ya que la subunidad $\alpha 2$ se encuentra altamente relacionada con el control de la ansiedad (Laustsen, 2005; Vorona *et al*, 2014).

Indiplón es metabolizado por isoenzimas del sistema microsomal y esterases no microsomales dando lugar a la formación de dos metabolitos inactivos, N-desmetil-indiplon y N-disacetil-indiplon, razón por la cual se observan diferencias en el metabolismo del fármaco dependiendo del sexo y edad del paciente (Laustsen, 2005; Petroski *et al*, 2006). 30 a 40% del indiplón administrado es hidrolizado por la acetilamida deacetilasa que lo convierte en deacetilindiplon (Shimizu *et al*, 2014). En la N-demetilación de indiplón participan CYP3A4/5, otras isoenzimas que catalizan esta reacción incluyen: CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 y CYP3A7 (Madan *et al*, 2007).

Indiplón en individuos sanos, alcanza su concentración máxima en aproximadamente 0.73 a 0.82 hrs posterior a la ingesta y su vida media de eliminación varía de aproximadamente 1.97 a 1.71 hrs, únicamente el 1% de fármaco se elimina de forma inalterada por la orina (Laustsen, 2005; Petroski *et al*, 2006).

En paciente ancianos, el pico de concentración máxima en plasma puede alcanzarse en hasta 20.3 hrs, y su vida media de eliminación varía desde 1.5 hrs en adultos jóvenes hasta 2.7 hrs en ancianos; en este último grupo de pacientes, así como en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia hepática o renal, puede incrementarse 3 veces la concentración y 2 veces la vida media en relación a los pacientes sanos (Zammit *et al*, 2004).

No se ha reportado el desarrollo de tolerancia en el tratamiento a corto plazo, con pocos efectos secundarios, tampoco se han reportado complicaciones severas en los estudios realizados, no existe evidencia de síntomas al día siguiente del consumo del fármaco, ni síntomas de abstinencia por abandono del tratamiento (Zammit *et al*, 2004; Lankford, 2007, Farber & Burke, 2008). No induce síntomas de abandono del tratamiento independientemente de la dosis, sea esta de 10 o 20 mg, sin importar el tiempo de consumo del medicamento (Petroski *et al*, 2006).

Estudios clínicos post-marketing con indiplón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Indiplón ha mostrado efectividad en pacientes con insomnio transitorio (Rosenberg *et al*, 2007; Selvaraj *et al*, 2012), dificultad para conciliar el sueño, así como en pacientes que presentan episodios de alerta y vigilia durante la fase de sueño, pacientes que despiertan durante la noche, así como en pacientes que logran conciliar el sueño pero al día siguiente permanecen somnolientos (Zammit *et al*, 2004; Lankford, 2007).

Indiplón ha mostrado efectividad en el tratamiento a largo plazo del insomnio primario en adultos (Scharf *et al*, 2007; Walsh *et al*, 2007). En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 358 pacientes de 65-80 años con insomnio primario, indiplón mostró eficacia para inducir y mantener el sueño y mejoró la calidad de sueño, además la dosis de 5 mg fue bien tolerada sin eventos adversos serios y sin cambios electrocardiográficos ni alteraciones en los laboratorios de rutina; la dosis de 10 mg fue más eficaz pero con mayor cantidad de eventos adversos (Walsh *et al*, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de Indiplón.

Debido a su metabolismo, este fármaco no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (Campanelli, 2012). No se ha demostrado ninguna interacción en pacientes sanos que consumen más de 5 bebidas alcohólicas al día o más de 14 a la semana (Tanoue *et al*, 2013).

Eventos adversos

La mayor parte de eventos adversos reportados en diferentes estudios son de naturaleza leve, no se han reportado eventos adversos serios (Rosenberg *et al*, 2007; Roth *et al*, 2007; Scharf *et al*, 2007; Walsh *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008).

En el estudio de Scharf se reportaron los siguientes 5 eventos adversos que aparecieron con una frecuencia mayor del 5%: infección de las vías respiratorias superiores, amnesia, mareos, cefalea y somnolencia (Scharf *et al*, 2007).

Los efectos adversos más frecuentes reportados con una dosis de 10 mg de indiplón-IR incluyen cefalea, lumbago y somnolencia, en pacientes que consumen 20 mg pueden presentarse cefalea y nasofaringitis (Zammit *et al*, 2014). A pesar de la variación de las dosis del medicamento de 5 hasta 30 mg, no se han reportado síntomas graves de sedación ni de alteración funcional al día siguiente, sin embargo con la dosis de 10 mg se puede presentar discapacidad motora y cognitiva leves, en general el único síntoma que se presentó a lo largo del día después de la ingesta fue cefalea, aunque en pocos casos (Zammit *et al*, 2004; Petroski *et al*, 2006; McCrae *et al*, 2007).

El potencial de abuso y adicción de esta molécula es bajo y tiene riesgo de desarrollar insomnio de rebote transitorio al abandonar el tratamiento (Selvaraj *et al*, 2012).

Indiplón-ER se asocia a alteración funcional residual al día siguiente del consumo del fármaco, cuando la dosis ingerida alcanza los 35 mg (Zammit *et al*, 2004).

Interacciones farmacológicas

No se han reportado interacciones entre indiplón y el consumo de alcohol (Laustsen, 2005; Petriski *et al*, 2006).

Dentro de las interacciones medicamentosas de este fármaco se encuentran los inhibidores de la enzima CYP3A4, como ketoconazol, trolendomicina y eritromicina, medicamentos que han mostrado disminuir el metabolismo de indiplón aumentando las concentraciones séricas de la droga (Madan *et al*, 2007; Lemon *et al*, 2009; Shimizu *et al*, 2014). Los fármacos inductores de CYP3A4, como rifampicina, provocan disminución en la concentración de indiplón hasta el 70% (Madan *et al*, 2007; Shimizu *et al*, 2014).

El indiplón, por su parte, exhibe débil capacidad para inhibir la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y la carboxilesterasa (Madan *et al*, 2007).

Se ha estudiado la administración conjunta con aminofilina, digoxina y warfarina, demostrando que indiplón no altera la farmacocinética de ninguno de estos fármacos (Abel *et al*, 2005; Roth *et al*, 2005b).

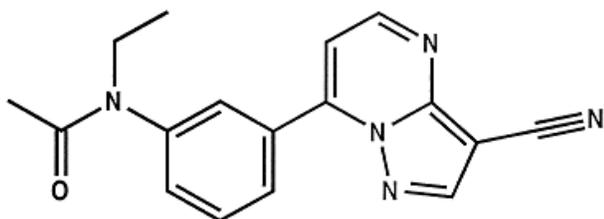


Figura 18.9.:
Estructura química bidimensional de Zaleplón.

C. Zaleplón.

Descripción.

Zaleplón pertenece a la familia de las pirazolopirimidinas, actúa como ligando selectivo del receptor BZDZ1 a nivel del SNC, por medio de la subunidad $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ propiedad que le caracteriza; tiene muy baja afinidad por la subunidad $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Estas propiedades únicas en lo referente a su afinidad por el receptor y a su farmacocinética, son los dos mecanismos que incrementan potencialmente su utilidad en algunos trastornos del sueño (Monti & Pandi-Perumal, 2007; Avram *et al*, 2013; Filbey *et al*, 2014).

Este fármaco, posee una vida media sumamente corta, por lo tanto no es apropiado como terapia para el mantenimiento del sueño, más bien, resulta mucho más útil como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que se despiertan a altas horas de la noche, o los que no logran conciliar el sueño sin ayuda del medicamento (Ancoli-Israel *et al*, 2005; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Mistri *et al*, 2008).

Su vida media es corta, por lo cual se utiliza para inducir el sueño, a pesar de no ser el mejor hipnótico en el mantenimiento del sueño sí incrementa el tiempo total de sueño del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012). En Europa se encuentra fuera del mercado desde hace algunos años (Ancoli-Israel *et al*, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

No se ha reportado insomnio de rebote al omitir el medicamento (Greenblatt & Zammit, 2012), parece ser un fármaco relativamente seguro y, a diferencia de los hipnóticos benzodiazepínicos, no se ha reportado que produzca sintomatología el día después de su ingesta, característica sumamente importante en la calidad de vida del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012). Facilita la inducción del sueño, reduce la cantidad de episodios de despertar de despertar y alerta durante la noche, e incrementa el tiempo total de sueño del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012; Sonata, 2014).

Zaleplón está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio (Greenblatt & Zammit, 2012). Este fármaco no presenta efectos de rebote al omitirlo después de 6 a 12 meses de tratamiento, sin importar si la dosis administrada es de 5 o 10 mg, no se ha reportado adicción al medicamento ni dependencia (Ebbens & Verster, 2010; Greenblatt & Zammit, 2012).

Algunos estudios han reportado sensación de somnolencia al día siguiente de haber consumido el fármaco, pero en pacientes con dosis de hasta 60 mg durante la noche (Sonata, 2014).

Luego de la administración oral, zaleplón se absorbe rápido y casi completamente, el pico de concentración en plasma se alcanza 1 hr después de la administración oral (Ebbens & Verster, 2010). Debido a su vida media corta, 4 horas después de su ingesta zaleplon no causa alteraciones cognitivas, de memoria, desarrollo psicomotor así como de la habilidad para manejar un vehículo (Greenblatt & Zammit, 2012; Verster *et al*, 2014). En pruebas de

conducción de vehículo a la mañana siguiente de la administración no se ha demostrado que afecte el desempeño (Verster *et al*, 2014).

Zaleplón, al igual que los hipnóticos benzodiazepínicos y las otras drogas Z, actúa a través de los receptores GABAA en el sistema nervioso central, estos se organizan atravesando la membrana como unidades pentaméricas dando lugar a un canal central para el paso del Cl⁻ (ver figura 18.8), este fármaco tiene preferencia por el sitio de unión de la subunidad $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, la combinación más abundante en los receptores del cerebro, esta molécula también reconoce los receptores GABAA $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (Greenblatt & Zammit, 2012).

Tabla 18.12.:

Parámetros farmacocinéticos de Zaleplón (Sonata, 2014).

Fórmula molecular	C17H15 N5O
Riesgo en embarazo	C
Pico de conc. plasma	1 hr.
Biodisponibilidad	30%
Vol. de distribución	1.4 L/Kg
Unión a proteínas	60%
Metabolismo	Hepático: aldehído oxidasa y CYP3A4
Vida media	1-1.5 hr.
Excreción	Renal

Zaleplón es un fármaco de absorción rápida, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en el plasma y tiempo de eliminación es aproximadamente 1 hora, varía dependiendo de cada paciente, su biodisponibilidad es de aproximadamente 30% sin variación dependiendo del sexo (Greenblatt & von Moltke, 2008; Greenblatt & Zammit, 2012, Sonata, 2014).

Zaleplón sufre un extenso metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad de sólo 30% (Hosny & Banjar, 2013). Este fármaco es metabolizado a nivel hepático en un 99%, principalmente a través de la enzima aldehído oxidasa que lo convierte en 5-oxo-zaleplón; y en menor grado por la isoenzima CYP3A4 a desetil-zaleplon, metabolitos inactivos del medicamento (Abel *et al*, 2005; Ancoli-Israel *et al*, 2005; Mistri *et al*, 2008; Greenblatt & Zammit, 2012; Tanoue *et al*, 2013; Kitamura & Sugihara, 2014). Se ha estimado que menos del 1% del fármaco se excreta por vía urinaria, en general son los metabolitos inactivos (Greenblatt & Zammit, 2012).

El zaleplón, es la droga-Z con vida media de menor duración, por lo que tiene una capacidad de acción rápida y sus efectos en el organismo humano desaparecen rápidamente, es decir que 4 horas después de la ingesta el paciente no presenta afección del sistema cognitivo, memoria ni desarrollo psicomotor (Ancoli-Israel, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Sonata, 2014).

Estudios clínicos post-marketing con zaleplón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Esta indicado para inducir el sueño en pacientes con insomnio, así como luego de intentos prolongados de conciliar el sueño o bien luego de despertar durante la primera mitad de la noche sin lograr conciliar rápidamente el sueño (Dikeos & Soldatos, 2002; Greenblatt & Zammit, 2012).

Puede utilizarse en aquellos pacientes que duermen durante el día, para inducir sedación, obteniendo posteriormente un estado de alerta sin alteraciones del estado cognitivo del paciente al despertar y durante su actividad durante el resto del día (Greenblatt & Zammit, 2012).

Una interesante revisión de la literatura de estudios para evaluar la forma en que las drogas Z administradas a mitad de la noche afectan a conductores de vehículos en el tráfico normal al día siguiente, encontró que zaleplón (en dosis de 10 o 20 mg) no afecta la conducción de vehículos 4 horas después de la administración (Verster *et al*, 2014). Esta cualidad había sido reportada previamente (Gunja, 2013b).

Un estudio reciente comparo el impacto de zaleplón, zolpidem y placebo sobre la consolidación de memoria dependiente del sueño, encontrando que la administración de 10 mg de zaleplón a la mitad de la noche no modifica esta función, no se encontró diferencia entre zaleplón y placebo (Hall-Porter *et al*, 2014).

Si bien zaleplón no ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento con CPAP en pacientes diagnosticados recientemente con apnea obstructiva de sueño, parece ser seguro en este grupo de población (Park *et al*, 2013).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zaleplón

La combinación de zaleplón con otros medicamentos sedantes hipnóticos al igual que con alcohol, genera un efecto sedante adicional, por lo que el paciente debe conocer este riesgo (Greenblatt & Zammit, 2012).

El uso de Zaleplón puede producir alteración en la memoria a corto plazo, alucinaciones, alteración de la coordinación, mareos y ligereza de la cabeza (Kao *et al*, 2012).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con compromiso respiratorio, pues los sedantes e hipnóticos pueden deprimir el impulso respiratorio (Glass *et al*, 2005).

Se ha encontrado que el riesgo de fractura de cadera es elevado entre los residentes de hogares de ancianos tratados con un hipnótico no benzodiazepínico; los nuevos usuarios y residentes que tienen deterioro cognitivo leve a moderado o que requieran asistencia limitada para desplazarse pueden ser más vulnerables al uso de estos fármacos, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba medicamentos de este tipo a los residentes de hogares de ancianos (Glass *et al*, 2005; Tanoue *et al*, 2013).

No se recomienda el uso de zaleplon para el tratamiento del insomnio a largo plazo en ancianos (Campanelli, 2012) los cuales son más susceptibles a los efectos adversos.

El tratamiento con zaleplón debe ser suspendido si se presentan: agitación, agresividad o cambios en la conducta, alucinaciones o pensamientos autoagresivos (Ebbens & Verster, 2010).

Zaleplon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Efectos adversos

Tabla 18.13.:
Efectos adversos poco frecuentes observados con Zaleplón (Ebbens & Verster, 2010)

Ansiedad, Cefalea, Cosquilleo, Depresión
Dolor de espalda, Dolor de estómago
Dolor muscular o articular
Entumecimiento, Estreñimiento
Incremento del dolor menstrual (calambres)
Mareos, Náuseas, Pérdida del apetito
Problemas de memoria o de concentración
Problemas visuales, Rash leve
Sensación de nerviosismo
Sequedad de boca, Somnolencia diurna

Parece estar libre de efectos secundarios como insomnio de rebote luego de la omisión del fármaco, así como desarrollo de tolerancia al mismo (Wagner *et al*, 1998; Lader, 2001; Verster, 2014) y aparentemente ofrece menos riesgo de accidentes automovilísticos (Menzin *et al*, 2001; Vermeeren *et al*, 2002).

Este fármaco produce amnesia, desinhibición y extroversión, altera la capacidad de juicio de la persona, por lo anterior predispone al paciente a ser víctima de asaltos y/o violación, ya sea su consumo como monoterapia, combinado con otros fármacos o bien con alcohol (Greenblatt & von Moltke, 2008).

Interacciones farmacológicas

Tabla 18.14.:
Interacciones farmacológicas de Zaleplón (FDA, 2007).

10 mg de zaleplon potencian los efectos de 0.75 g/Kg de etanol en las pruebas de equilibrio y el tiempo de reacción hasta 1 hr después de la administración de etanol; y el test de sustitución de dígitos y símbolos, el test de copiar símbolos y el test de componentes de variabilidad de la atención dividida, hasta 2.5 hrs después de la administración de etanol.
La combinación con imipramina o tioridazina produce efectos aditivos en la disminución de la alerta y alteración del desempeño psicomotor por 2-4 hrs después de la administración.

El flumazenil (0.5 mg) revierte los efectos y concentración de zaleplón, cuando esta alcanza niveles tóxicos (Greenblatt & Zammit, 2012; Hosny & Banjar, 2013).

Se ha reportado interacción medicamentosa con eritromicina, por ser un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, debido a que por ser esta la principal vía de eliminación de zaleplón ocasiona un incremento en la concentración del fármaco de aproximadamente 34%, no está indicada la disminución de la dosis sin embargo se debe explicar al paciente sobre el efecto prolongado de sedación (Greenblatt & Zammit, 2012).

En el caso de la cimetidina, se reporta interacción medicamentosa, esta produce incremento en la concentración de zaleplón de 85%, ya que inhibe las dos vías metabólicas de la zaleplona la isoenzima CYP3A4 y enzima aldehído oxidasa (Wang & DeVane, 2003; Greenblatt & Zammit, 2012).

La nicotina y la cafeína parecen disminuir las concentraciones plasmáticas de zaleplon, disminuyendo su eficacia.

D. Zolpidem.

Descripción.

Zolpidem es uno de los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento del insomnio en la actualidad (FDA, 2007; Flint *et al*, 2010; Jehle *et al*, 2013).

Es un hipnótico no benzodiazepínico, perteneciente a la familia de las imidazopiridinas.

Es agonista del complejo molecular GABAA, con afinidad selectiva de unión al receptor BZD1 (Danjou *et al*, 1999; Swainston & Keating, 2005; Huedo-Medina *et al*, 2012; Pergolizzi *et al*, 2014). Zolpidem es un modelador alostérico positivo del GABA con mayor potencial de unión, así como afinidad y eficacia por la subunidad α -1 de los receptores GABAA (α -1-GABAARs) (Fitzgerald *et al*, 2014). Es agonista de los receptores de benzodiazepinas, utilizado para el tratamiento de los trastornos del sueño, principalmente para inducir el sueño en pacientes con insomnio (FDA, 2007).

Zolpidem no altera el patrón fisiológico del sueño, ni causa síntomas residuales al día siguiente de su ingesta, aunque suele ocasionar alteraciones marcadas de la función psicomotora en los pacientes durante el período de sueño (\pm 7 hrs), sin presentar efectos secundarios luego de 8 hrs (Pergolizzi *et al*, 2014). También se ha reportado un efecto moderado sobre la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo (Stranks & Crowe, 2014).

Zolpidem se une a las proteínas plasmáticas en un 92%. El perfil de tolerancia para una dosis de 10 mg/día utilizado únicamente por necesidad del paciente es similar a la tolerancia que produce el uso continuo de esta droga. Según dos estudios controlados con placebo, cuando este fármaco es utilizado únicamente por necesidad y no a diario, puede presentar insomnio de rebote como efecto secundario. La adicción y dependencia es muy poco frecuente en los pacientes que lo toman por necesidad y no diariamente cumpliendo las indicaciones del médico (Pergolizzi *et al*, 2014). Sin embargo, la exposición a largo plazo puede causar dependencia a la droga (Sibasaki *et al*, 2014). La dosis para inicio del tratamiento de trastornos del sueño descrita como efectiva y segura es de 10 mg/día (Drover, 2004).

Durante muchos años se mantuvo la teoría que las propiedades del zolpidem como un sedante hipnótico, giran en base a su acción selectiva sobre los receptores α 1-GABAA; sin embargo esta teoría es causa de controversia, por la diferencia en el mecanismo de acción con el alpidem, el cual también se encuentra dentro de la familia de las imidazopiridinas siendo al igual que el zolpidem α 1-GABAA selectivo, sin embargo esta droga actúa como ansiolítico. Según Crestani, luego de un estudio realizado en ratas, la explicación es la interacción combinada con los receptores α 1, α 2, y α 3-GABAA, así como la ausencia de afinidad por los receptores α 5-GABAA (Crestani *et al*, 2000).

Según Randall *et al*, el zolpidem, luego de un tratamiento de 8 meses de duración, presenta un incremento significativo en el tiempo total de sueño y en la eficiencia del sueño, así como la disminución evidente del sueño persistente durante el día y el despertar durante la noche (Randall *et al*, 2012).

Todos los fármacos conocidos como drogas-Z han demostrado una disminución en la persistencia del sueño durante el día y en polisomnografía, al ser comparados con placebo; en su mayoría estos datos son reportados en pacientes menores de 60 años, de sexo femenino y en su mayoría en estudios realizados con zolpidem (Drover, 2004; Glass *et al*, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

El zolpidem actúa modulando alostericamente los canales iónicos del cloro, dando como resultado un incremento en el flujo y concentración del mismo, reduciendo de esta manera el efecto excitatorio

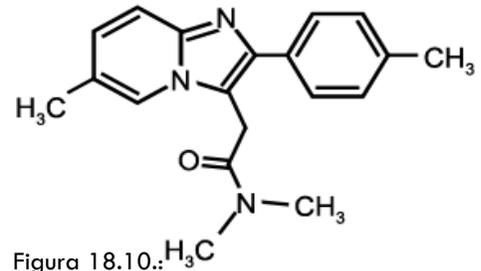


Figura 18.10.: Estructura química bidimensional del Zolpidem

Tabla 18.15. Principales aspectos farmacocinéticos del zolpidem.

Fórmula molecular	C19H21N3O
Biodisponibilidad	70%
Pico de concentración en plasma	0.5 a 3 hrs.
Fijación a proteínas	92%
Vol. de distribución	0.54 ± 0.02 L/Kg
Metabolismo	Hepático (CYP3A4)
Eliminación	Orina 60% Heces 40%

de las células que interrumpe el periodo de sueño del paciente (FDA, 2007). Es decir la unión de los neurotransmisores GABA o de un agonista exógeno (que en este caso sería el fármaco) al receptor GABAA incrementa el gradiente de concentración intracelular del Cl⁻ de las neuronas, por lo que el aumento de Cl⁻ intracelular afecta el potencial transmembrana de reposo alterando las cargas negativas de este, causando así una hiperpolarización de la neurona, se incrementa el potencial transmembrana y se produce un potencial inhibitorio postsináptico. Por lo tanto cuando el fármaco se encuentra en el torrente sanguíneo la neurona pasa a un estado en que es menos sensible ante un impulso, que en otras condiciones causaría excitación y este se vería reflejado como una alteración en el ciclo del sueño (Nutt & Stahl, 2010; Fitzgerald *et al*, 2014).

Todos los fármacos sedantes hipnóticos comparten la característica de una absorción y distribución sanguínea rápida, dando como resultado un periodo breve entre la ingesta del medicamento y el pico máximo de su concentración en sangre, produciendo de esta forma una rápida sedación posterior a la ingesta (Verster *et al*, 2014).

Es conveniente recordar que la tasa de eliminación de los sedantes hipnóticos se encuentra clasificada en tres categorías, de esto dependerán los síntomas y efectos secundarios que el medicamento pueda provocar (Verster *et al*, 2014):

- Eliminación de vida media prolongada (40 – 200 horas)
- Eliminación de vida media intermedia (8 – 40 horas)
- Eliminación de vida media corta (1 – 8 horas)

En base a la clasificación anterior debemos recordar que tanto el Zolpidem, Zaleplon y Zopiclona cuentan con una vida media de eliminación corta, por lo cual a diferencia de los hipnóticos benzodiazepínicos de eliminación prolongada (Flurazepam, Quazepam, etc.) estos no ocasionan efectos secundarios en la mañana siguiente de la ingesta como lo son somnolencia, disfunción cognitiva, disminución de reflejos psicomotores, síntomas que se mencionan como sensación de “resaca” (Verster *et al*, 2014).

Las dosis de 1.75 y 3.5 mg alcanzan una concentración en plasma > 20 ng/ml en aproximadamente 20 minutos, momento en que se alcanza la sedación del paciente y se permanece por hasta 4 horas, la concentración máxima en sangre se alcanza en aproximadamente 35 – 75 minutos, con una vida media de 2.5 horas (Fitzgerald *et al*, 2014). A las 12 horas tras la ingesta del fármaco, este no es detectable en el plasma de paciente, por ello las dosis bajas de acción rápida del zolpidem presentan la ventaja que el paciente se recupera rápidamente de la sedación (Roth *et al*, 2008; Fitzgerald *et al*, 2014).

En cuanto a la farmacocinética del zolpidem sublingual, depende de múltiples factores como género, edad, algunas comorbilidades y factores genéticos; la diferencia de género se debe principalmente a la compensación de los sustratos de la isoenzima CYP3A4 también se reportado alguna relación con el CYP2C19 (Chetty *et al*, 2012; Shen *et al*, 2013; Fitzgerald *et al*, 2014).

El zolpidem de liberación prolongada en dosis de 12.5 mg, presenta una buena tolerancia y efectividad cuando se consume de 3 a 7 noches por semana, logrando así mejoría en la aparición y mantenimiento del sueño durante 6 meses (Krystal *et al*, 2008). Estos beneficios asociados a una mejoría en el funcionamiento psicomotor y cognitivo del paciente al día siguiente del consumo del fármaco, no se presenta un incremento en la necesidad de consumir el medicamento, por lo que no se presentan síntomas de dependencia o adicción y tampoco insomnio de rebote como efecto no deseado al omitir el consumo del mismo (Dimitris *et al*, 2002).

En lo que se refiere a la tolerancia del fármaco, el meta-análisis de Dimitris *et al*., demuestra que tanto el zolpidem como el midazolam pueden ocasionar leve tolerancia luego del uso continuo (Dimitris *et al*, 2002). Sin embargo se ha reportado que no presenta signos de tolerancia tampoco insomnio de rebote o sensación de resaca al día siguiente de la ingesta del fármaco (Drover, 2004).

La eliminación de este fármaco es rápida, con una vida media promedio de eliminación de 2.1 horas para una dosis simple y recomendada de 10 mg (Nutt & Stahl, 2010). Zolpidem se une a las proteínas del plasma en un 92%.

Este medicamento se caracteriza por inducir amnesia en los pacientes con trastornos del sueño, por lo tanto se considera que brinda una mejor calidad de sueño al paciente sin los efectos adversos que se presentan las personas tratadas con otros sedantes hipnóticos (Shen *et al*, 2013).

Una de las principales ventajas del zolpidem, es que este se encuentra libre de sedación secundaria así como afección psicomotora al día siguiente de la ingesta. Se ha reportado que puede desarrollarse un leve nivel de tolerancia luego del consumo diario durante la primera semana, así mismo puede causar insomnio de rebote muy leve en algunos casos al ser omitido por el médico, se ha demostrado que disminuye de forma evidente el sueño persistente durante el día, mejora la concentración y el estado de alerta diurno en aquellas personas que padecen de insomnio (Drover, 2004; Verster *et al*, 2014). También se ha señalado dependencia a zolpidem de origen iatrogénico (Bhatia & Kohli, 2014).

Este fármaco muestra un patrón de mejoría y disminución en el sueño diurno al igual que se evidencia mejoría en la polisomnografía, con el uso de mayores dosis (12.5 mg/dl), debe tomarse en cuenta que este efecto es más evidente en pacientes jóvenes y mujeres (Huedo-Medina *et al*, 2012).

El zolpidem es el primer fármaco, selectivo de los receptores GABAA, dentro de la familia de las imidazopiridinas, que ha sido probado clínicamente; este ha demostrado una alta potencia y afinidad por los receptores GABAA subtipo $\alpha 1$, mediana potencia en los receptores $\alpha 2$ -GABAA y $\alpha 3$ -GABAA, se ha evidenciado un fallo en la interacción con la subunidad $\alpha 5$ del receptor, de allí su gran eficacia como inductor de sueño, debido a que el aminoácido GABA junto con otros neurotransmisores y neuromoduladores a través del receptor GABAA juegan un papel esencial en el ciclo de alerta y sueño (Roth *et al*, 2008; Nutt & Stahl, 2010; Fitzgerald *et al*, 2014). Los resultados del estudio de Crestani *et al*, muestran claramente que el efecto sedativo del zolpidem *in vivo* está mediado a través del receptor $\alpha 1$ -GABAA (Nutt & Stahl, 2010).

Estudios clínicos post-marketing con zolpidem en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Una interesante revisión de literatura enfocada en estudios diseñados para evaluar la forma en que las drogas Z administradas a mitad de la noche afectan a conductores de vehículos en el tráfico normal al día siguiente, encontró que zolpidem (en dosis de 3.5 mg) no afecta la conducción de vehículos 4 horas después de la administración, sin embargo la administración de 10 ó 20 mg si se asociaron a importante alteración de la habilidad para conducir (Gunja, 2013b).

Zolpidem está indicado en el tratamiento del Insomnio transitorio agudo y crónico en dosis de 10 mg/día o hasta 12.5 mg/día (Drover, 2004). La presentación sublingual, puede utilizarse en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y en los pacientes que despiertan durante la noche o madrugada, en dosis de 5 a 10 mg en el primer grupo y capsulas de acción rápida de 1.75 a 3.5 mg indicadas únicamente para tratamiento del segundo grupo, en ambos grupos se deberá advertir al paciente sobre el tipo de ingesta, ya que no debe masticar ni tragar la misma (Intermezzo, 2012; Fitzgerald *et al*, 2014). Las tabletas de liberación inmediata de 5 y 10 mg, así como las tabletas de liberación prolongada de 6.25 y 12.5 mg están indicadas en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y en aquellas personas que tienen ciclos de sueño interrumpidos (Ambien, 2012; Ambien CR, 2012; Fitzgerald *et al*, 2014). El zolpidem en aerosol o spray oral se utiliza principalmente en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y actualmente se encuentra en estudio su uso para despertar nocturno (Zolpimist, 2008).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zolpidem.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Melton *et al*, 2005; Lai *et al*, 2014).

Tabla 18.16.:
Contraindicaciones generales para el uso de zolpidem.

Ansiedad asociada a depresión.
Enfermedades psicóticas.
Hipersensibilidad al zolpidem.
Insuficiencia hepática severa.
Insuficiencia respiratoria aguda o severa.
Uso concomitante de alcohol.

Zolpidem no debe indicarse a pacientes que están bajo tratamiento con agentes serotoninérgicos y noradrenergicos como venlafaxina, y antidepresivos tricíclicos, pues debido a la interacción medicamentosa inducen alucinaciones (Monti & Pandi-Perumal, 2007; Hall-Porter *et al*, 2014).

El consumo de cualquier medicamento implica riesgos, los cuales deben tenerse en cuenta, teniendo un balance entre riesgo y beneficio previo a indicar un fármaco; para el zolpidem, en el caso de pacientes que no siguen indicaciones medicas o incrementan las dosis probadas, en Estados Unidos se han reportado casos de reacciones alérgicas como anafilaxia y angioedema, así mismo comportamientos complejos y anormales relacionados al sueño como lo son adormecerse o dormir durante alimentación, marcha, conduciendo un automóvil o incluso durante un acto sexual (Drover, 2004).

El zolpidem se asocia a un incremento del riesgo de caídas, con la consecuencia fatal de fractura de cadera y de los cuerpos vertebrales durante los primeros 30 días luego de iniciado al medicamento, esto se ha reportado principalmente en pacientes de la tercera edad, así mismo se ha reportado un riesgo incrementado de fractura de cadera y hospitalización en los pacientes ancianos que consumen benzodiazepinas y zolpidem; estos riesgos parecen estar asociados a los efectos cognitivos que presenta el paciente al despertar del sueño, por lo que su uso pone en riesgo la seguridad del paciente (FDA, 2007; Frey *et al*, 2011; Hines & Murphy, 2011; Salvaraj *et al*, 2012; Fitzgerald *et al*, 2014).

Zolpidem también se ha asociado al síndrome del intervalo QT prolongado y taquiarritmia; dicho síndrome se asocia a la disminución del gen *hERG*, el zolpidem inhibe los canales cardiacos de *hERG* K⁺ y a pesar de su poca afinidad por estos puede inducir el síndrome antes mencionado por la prolongación de la duración del potencial de acción, por ello debe prevenirse la prolongación de la repolarización celular y la sobredosis del fármaco (Danjou *et al*, 1999). Se ha descubierto que la inhibición de los canales cardiacos de *hERG* induce apoptosis, por lo cual este se considera un mecanismo de cardiotoxicidad, por lo tanto se encuentra asociado a la pérdida de caridomiositos y fallo cardiaco (Danjou *et al*, 1999).

Se han reportado casos de sobredosis de zolpidem secundarios a automedicación con intento suicida, para lo cual se han sido necesarias pruebas sanguíneas y en orina, para realizar diagnostico tanto clínico como forense en algunas ocasiones (Strano Rossi *et al*, 2014).

Debido a que la depuración y metabolismo de zolpidem se encuentran reducidos en la insuficiencia hepática, la

Tabla 18.17. Efectos adversos reportados con zolpidem (Chen <i>et al</i> , 2013b).	SNC	Comunes	Somnolencia, cefalea, desvanecimiento, insomnio, vértigo y amnesia anterógrada
		No comunes	Disminución del estado de alerta
	TRAST PSIQUIATRICOS	Comunes	Alucinaciones, agitación, pesadillas.
		No comunes	Confusión, irritabilidad.
		No conocidos	Agitación, agresividad, desrealización, cólera, conducta anormal, sonambulismo, dependencia, alteraciones de la libido, depresión.
	TRAST GENERALES	Comunes	Fatiga
		Raros	Trast de la marcha, tolerancia al medicamento y caídas.
	TRAST OCULARES	No comunes	Diplopía
	TRAST RESPIRATORIOS TORACICOS Y MEDIASTINICOS	No comunes	Tos, resequedad e irritación faríngea.
	TRAST GASTROINTEST. Y HEPATOBILIAR	Comunes	Diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal
		Raros	Elevación de enzimas hepáticas
	TRAST MUSCULOESQ. Y DEL TEJ CONECTIVO	Raros	Debilidad muscular
	INFECCIONES E INFESTACIONES	Comunes	Infección del tracto respiratorio superior e inferior
	TRAST DE PIEL Y TEJ CEL SUBCUTANEO	Raros	Exantema, prurito, urticaria e hiperhidrosis
	ALTERACIONES INMUNOLOGICAS	No conocido	Angioneuroedema

dosis en estos pacientes debería reducirse a 5 mg (Chen *et al*, 2013b).

La administración de zolpidem empeora los síntomas de miastenia gravis, por lo que su uso se recomienda sólo en casos excepcionales y bajo estricta supervisión médica (Chen *et al*, 2013b).

Efectos adversos

Zolpidem se ha asociado clínicamente con síndrome de QT largo adquirido y taquiarritmia de Torsades de Pointes (Danjou *et al*, 1999), este efecto se ha relacionado con el bloqueo agudo de los canales *hERG* K(+) (Danjou *et al*, 2013b).

Este fármaco ha sido considerado libre de efectos adversos durante años, sin embargo estudios recientes reportan algunos síntomas secundarios como pérdida de memoria a corto plazo y confusión en pacientes de todas las edades, principalmente en pacientes menores de 65 años (Krystal *et al*, 2003; Glass *et al*, 2005; FDA, 2007; Strano Rossi *et al*, 2014). Dentro de los efectos secundarios más comunes se encuentran náusea, vomito, reflujo gastroesofágico, amnesia, cefalea, alucinaciones, fatiga diurna algunos sín-

tomas reportados con poca frecuencia, son deambulación nocturna y patrón de sueño anormal, así como sonambulismo y amnesia asociada al sueño (Krystal *et al*, 2003; Glass *et al*, 2005; Nilsson *et al*, 2010; Berry *et al*, 2013; Fitzgerald *et al*, 2014). Además, el uso de zolpidem a largo plazo se ha asociado a un riesgo significativamente mayor de lesiones de la cabeza o fracturas que requieren hospitalización, particularmente en pacientes jóvenes (18 a 54 años) (Frey *et al*, 2011).

Otro efecto importante, aunque no muy frecuente, es el complejo conductual relacionado con el sueño inducido por zolpidem, el cual se ha asociado con el sonambulismo e incluye caminar dormido, comer dormido, platicar dormido y conducir dormido (Bhatia & Kohli, 2014).

Amnesia y lenguaje incoherente, desorganización de la conducta, incapacidad para realizar la situación y cambios afectivos podrían indicar un estado similar al sonambulismo inducido por zolpidem, complejo conductual relacionado con el sueño (Holbrook *et al*, 2000b).

Un meta-análisis demuestra que al discontinuar este fármaco el insomnio de rebote se presenta en menor grado en los pacientes tratados con zolpidem que en aquellos tratados con zaleplon, por lo que estos pacientes al omitir el medicamento logran conciliar el sueño aproximadamente 13 minutos más tarde que al inicio del tratamiento (Selvaraj *et al*, 2012).

Chia-Hung Kao *et al*. demostraron, en una población de Taiwan, asociación estadísticamente significativa entre el uso de zolpidem y el incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer oral, hepático, pulmonar, de mama, esofágico, de vesicular y riñón; se sospecha relación con otras presentaciones de esta enfermedad como el cáncer cérvix ya que este está asociado a infecciones virales, sin embargo consideran que en este estudio no se reflejan estos casos por los programas de prevención del gobierno (Glass *et al*, 2005). Este hallazgo parece estar relacionado con el incremento de infecciones virales por la supresión del sistema inmune inducida en los pacientes tratados con zolpidem (Jehle *et al*, 2013). Por lo tanto la asociación entre el riesgo de desarrollar cáncer y dicho medicamento se relaciona ya sea a la supresión del sistema inmune ocasionada por el fármaco o bien a las infecciones virales secundarias a dicho proceso.

En las mujeres el aclaramiento del zolpidem, es más lento que en los hombres, esto se ha demostrado principalmente en los niveles de concentración sanguínea del fármaco al día siguiente del consumo así como la dificultad para manejar por la mañana luego de la ingesta, incrementándose el riesgo de accidentes automovilísticos (Sweetman, 2009).

Se ha demostrado que el Flumazenil revierte los efectos sedativos de los fármacos comprendidos dentro del grupo "Z", por lo que se considera antagonista del zolpidem, para esta droga se ha demostrado que revierte la sedación en pocos minutos en los pacientes pediátricos, debe tenerse en cuenta que este fármaco es un antagonista competitivo de las benzodiazepinas (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

E. Zopiclona.

Descripción.

Zopiclona es un fármaco hipnótico no benzodiazepínico conocido como una benzodiazepina enmascarada, la primera droga de la familia de las ciclopironas de acción corta, presenta un perfil farmacológico de alta eficacia y baja toxicidad, similar al de las benzodiazepinas. Fue desarrollada en 1986 por Rhône-Poulenc SA, comenzó a utilizarse en Alemania en la década de 1990 y en Canadá en la década de 1980 para el tratamiento de insomnio (Krystal *et al*, 2003; Gunja, 2013b).

Este sedante hipnótico, cuenta con propiedades sedativas, ansiolíticas, relajante muscular, amnesia y anticonvulsivante (Sweetman, 2009; Gunja, 2013b). Presenta afinidad selectiva por los receptores benzodiazepínicos, a diferencia de los otros fármacos conocidos como drogas-Z que son selectivos por el receptor α 1-GABA-BZ, este se utiliza en el tratamiento del insomnio; y su uso, durante los últimos años se ha visto favorecido de tal manera que ha desplazado a las benzodiazepinas convirtiéndose en el sedante hipnótico más prescrito por los médicos de países de Europa, Canadá y

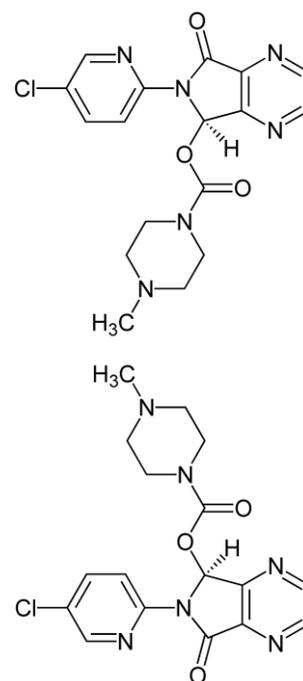


Figura 18.11.
Estructura química bidimensional de Zopiclona

Japón (Krystal *et al*, 2003; Sanger, 2004; EMA, 2009; Leufkens & Vermeeren, 2014; Leufkens *et al*, 2014), además es el hipnótico más prescrito por los psiquiatras, seguido por quetiapina y benzodiacepinas (Huthwaite *et al*, 2014).

Aunque inicialmente se lanzó al mercado como una molécula que superaba a las benzodiacepinas, Holbrook, en su meta análisis de 2672 pacientes, no encontró ninguna superioridad (Martin Lopez & Navarro, 2009).

Este fármaco es un hallazgo frecuente en los resultados de necropsia, de personas en quienes se realiza el procedimiento para identificar la causa de muerte, lo cual puede estar relacionado con los altos niveles de abuso y adicción que se han desarrollado (Gunja, 2013b; Leufkens & Vermeeren, 2014).

Este hipnótico actúa a nivel del complejo del receptor GABAA, sin embargo se ha reportado que el sitio de unión a dicho receptor no es el mismo que para las benzodiacepinas, la actividad hipnótica-sedativa y la amnesia producida por los fármacos como zopiclona, se debe principalmente a la actividad GABA mejorada en los receptores GABAA, en especial en los receptores subunidad $\alpha 1$ -GABAA (Krystal *et al*, 2003; Leufkens & Vermeeren, 2014).

En cuanto a su estructura química, no tiene relación con la estructura del zolpidem, benzodiacepinas y otros fármacos depresores del sistema nervioso central (Gunja, 2013b).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Tabla 18.18.: Aspectos farmacocinéticos más relevantes de zopiclona	Fórmula molecular	C17H17CIN6O3
	Categoría riesgo en embarazo	"C"
	Biodisponibilidad	52-59%
	Metabolismo	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9
	Vida media	6 hrs, 9 hrs en > de 65 años
	Excreción	Orina

La zopiclona actúa a través de la actividad agonista selectiva de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABAA, su vida media es considerada como la más larga en comparación con otras drogas-Z y esta es comparable con las benzodiacepinas de acción corta.

Se han reportado múltiples efectos adversos debido a su vida media. Aunque, de forma poco frecuente, puede presentarse insomnio de rebote, algunos autores sostienen que no se desarrolla insomnio de rebote al omitir el fármaco de forma abrupta (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

La ingesta de este fármaco puede detectarse a través de pruebas sanguíneas, en plasma, o en orina, contenido gástrico e incluso en el cabello, por medio de la cromatografía de líquidos y espectrometría de masa (LC-MS), dentro de estas técnicas existen dos: cromatografía líquida con espectrometría de masa de presión sumamente alta (UHPLC-MS/MS) y UPHLC acompañado de la espectrometría de masa de excelente resolución y alta presión de excelente resolución (Gunja, 2013b; Victorri-Vigneau *et al*, 2013). Estas pruebas se consideran de gran importancia, debido a que los fármacos de este tipo están siendo utilizados en muchos casos de abuso sexual, también se han reportado altos niveles de abuso y adicción al mismo. En el primer caso, el examen de orina es fundamental por los xenobioticos acumulados en este fluido que son excretados y pueden detectarse durante un largo periodo de tiempo en comparación con los metabolitos acumulados en sangre, en el caso de las personas en quienes se sospecha que manejan bajo efectos del fármaco se recomienda la prueba de sangre (Gunja 2013b; Strano Rossi *et al*, 2014). Sin embargo debe tenerse en cuenta la gran dificultad del análisis que se realiza para detectar la presencia y concentración del fármaco debido a su inestabilidad en los fluidos biológicos, así como que la degradación del mismo se incrementa al aumentar el pH (Gunja, 2013b).

Según Mistri *et al*, los principales metabolitos encontrados en el plasma son N-oxido zopiclona y N-dimetil zopiclona, también se detecta pero en menor concentración la molécula de zopiclona sin cambios, a diferencia del metabolito descarboxilado que no se ha detectado en plasma, estos metabolitos se excretan como moléculas libres (Ancoli-Israel *et al*, 2005; Olsen & Sieghart, 2009; Victorri-Vigneau *et al*, 2013). Los principales metabolitos del fármaco en orina fueron estudiados por Sabina Strano Rossi en casos forenses por medio de UHPLC-MS/MS, demostrando que este método es idóneo para identificar a través de estos complejos si existe uso o abuso del medicamento (Strano Rossi *et al*, 2014).

Victorri-Vigneau hace referencia a 3 categorías para los usuarios de zopiclona, en base a los criterios informativos de Bayesia (BIC), categoría I con mayor prevalencia "60% de la población del estudio" de los cuales el 85% ha sido medicado por un médico general, y en general presentan una tasa baja de abuso o dependencia del fármaco;

categoría II 36% se asocian a un trastorno psiquiátrico; categoría III la minoría de pacientes 4%, de ellos el 88% tiene seguimiento por un especialista, estas personas son quienes presentan una mayor tasa de abuso (Victorri-Vigneau *et al*, 2013).

Zopiclona induce un inicio más rápido de la fase de sueño, prolonga los periodos de sueño, y reduce el número de episodios de despertar durante la noche (EMA, 2009).

Las ciclopironas, son fármacos compuestos por estructuras inestables, se ha identificado a través de varios mecanismos que la zopiclona se degrada en 2-amino-5-cloropiridina (ACP), esta variación ocurre por la ruptura del anillo de pirolidona dando lugar a la estructura ACP a través de hidrólisis (El-Shaheny *et al*, 2012). Esta droga del grupo de las ciclopironas es considerada un agonista del receptor GABA_A, por lo que se encuentra asociada a la inhibición neuronal a través de los receptores GABA, de la misma manera que las benzodiazepinas (EMA, 2009).

La zopiclona, es el fármaco con mayor vida media dentro de las drogas-Z (Leufkens *et al*, 2014). Su vida media de eliminación oscila entre las 5–6 horas, sin embargo los efectos secundarios pueden persistir las primeras 11 horas después de la ingesta del fármaco, esta droga no presenta un efecto acumulativo sobre las dosis repetidas (Krystal *et al*, 2003; Sweetman, 2009). El metabolismo de este medicamento incluye oxidación, metilación y descarboxilación con metabolitos activos, que posteriormente son excretados por la vía renal; por lo anterior es el único fármaco de las drogas-Z en que se recomienda adecuar la dosis de acuerdo a la función renal en los pacientes con insuficiencia renal (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

En cuanto al aclaramiento y eliminación del fármaco este será levemente más rápido en las mujeres en comparación al tiempo que tarda en los hombres, por ser metabolizado por el sistema de la enzima citocromo P-450 3A4 y su eliminación por medio de la vía renal (Canadian Pharmacists Association, 2006; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Sweetman, 2009; Hosny & Banjar, 2013).

Luego de algunas semanas de uso de zopiclona, principalmente ante el consumo prolongado o de altas dosis, puede desarrollarse tolerancia a los efectos secundarios del fármaco; de igual manera los pacientes que se medican recientemente con zolpidem pero han sido tratados con otros hipnóticos anteriormente están propensos a desarrollar tolerancia cruzada (Krystal *et al*, 2003; Huthwaite *et al*, 2014).

El antídoto de este fármaco para disminuir las complicaciones que se presentan por altas dosis es el flumazenil, fármaco que revierte los efectos sedativos de la misma por su mecanismo de acción como antagonista de las benzodiazepinas (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

Estudios clínicos post-marketing con zopiclona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Melton *et al*, 2005).

Este fármaco se utiliza comúnmente en dosis de entre 5 y 7.5 mg día, para los ancianos o pacientes de la tercera edad se recomienda una dosis de 3.75 mg al día, este presenta alta efectividad como tratamiento para trastornos del sueño, principalmente para tratamiento corto de insomnio (Giercksky & Wickstrom, 1980; Monchesky *et al*, 1986; EMA, 2009; Sweetman, 2009).

Un meta-análisis realizado con estudios que incluyen únicamente a pacientes mayores de 60 años reporto buena calidad de sueño en los pacientes tratados con zopiclona en comparación con placebo, se considera que por ello es común encontrar pacientes en especial ancianos que consumen el fármaco a lo largo de varios meses y no a corto plazo como debería utilizarse (Glass *et al*, 2005; Monti & Pandi-Perumal, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zopiclona

Debe evitarse la ingesta de este medicamento en pacientes en quienes es inevitable manejar en la mañana luego de la ingesta del medicamento, así como advertirle al paciente que no debe someterse a estrés o a grandes cargas de trabajo durante las primeras horas debido a que el efecto del medicamento desaparece en su totalidad 11 horas después de la ingesta (Leufkens & Vermeeren, 2014). Usualmente los pacientes adictos a drogas, fármacos o alcohol sustituyen el consumo de estos con zopiclona (Wamsley *et al*, 2013).

Se han descrito interacciones medicamentosas con algunos fármacos, la rifampicina por ejemplo reduce su potencial de acción, ketoconazol, eritromicina y cimetidina inhiben el metabolismo del fármaco por lo tanto incrementa su efecto sedativo, el alcohol potencializa las propiedades adictivas de la zaleplona e incrementa sus efectos sedativos (Hesse *et al*, 2003).

La zopiclona al igual que el zolpidem presenta cierta asociación con las caídas y fracturas de cadera, principalmente en pacientes mayores de 60 años, posterior a la ingesta del fármaco (Leufkens & Vermeeren, 2014).

Debe valorarse en todo momento el riesgo – beneficio de la ingesta de este fármaco, principalmente en pacientes que consumen bebidas alcohólicas ya que se ha demostrado periodos de euforia al combinar estas bebidas con

Tabla 18.19.	Más frecuentes	Alteración del sueño MOR
Otros efectos adversos reportados con zopiclona (Channer <i>et al</i> , 1984; Subhan & Hindmarch, 1984; Monchesky <i>et al</i> , 1986; Warot <i>et al</i> , 1987; Fava, 1996; Breton & Vandel, 1998; Bocca & Denisse, 2000; Ratrema <i>et al</i> , 2001; Hesse <i>et al</i> , 2003; Hussain <i>et al</i> , 2003; Silva <i>et al</i> , 2003; Moloney <i>et al</i> , 2007; Ferentinos & Paparogopoulos, 2009).	Menos frecuentes	Alteración de la memoria
		Alteración visuoespacial
		Cambios anímicos
		Cefalea
		Fatiga
		Mareos
		Sabor metálico
		Somnolencia
		Visión doble
		Agitación
		Agresividad
		Alteración de la conducta
		Alucinaciones
		Amnesia retrógrada y/o anterógrada
		Anorgasmia
Ansiedad		
Astenia		
Cambios en el apetito		
Confusión		
Debilidad		
Delirium		
Depresión		
Deshidratación		
Diarrea		
Disforia		
Dispepsia		
Elevación de fosfatasa alcalina		
Elevación de transaminasas		
Enuresis nocturna		
Epigastralgia		
Estreñimiento		
Euforia		
Hipomanía		
Hipotonía		
Impotencia		
Incoordinación		
Insomnio de rebote		
Mareos		
Náusea		
Nefritis intersticial (rara)		
Palpitaciones (en ancianos)		
Pesadillas		
Reflujo		
Retraso de la eyaculación		
Sensación de embriaguez		
Somnolencia		
Sonambulismo		
Trastorno del lenguaje		
Tremor		
Urticaria		
Visión borrosa		
Vómitos		

la zopiclona; así mismo se ha demostrado que este medicamento es conocido entre las personas adictas a drogas o benzodiacepinas por lo que en muchos casos es utilizada para reemplazar las mismas (EMA, 2009).

“The Compendium of Pharmaceuticals and Specialties” advierte el alto potencial de adicción de este fármaco, por lo que a pesar de causar controversia actualmente, recomiendan que este sea de uso limitado, el periodo de ingesta sea de aproximadamente 7 a 10 días y su uso debe ser con precaución tanto en ancianos como adictos a drogas, pues los médicos deben tener tanto cuidado como si estuviesen indicando una benzodiacepina y el paciente deberá estar bajo monitoreo estricto (Wiercksky & Wickstrom, 1980; EMA, 2009).

La molécula zopiclona tiene propiedades toxicológicas que no están investigadas en su totalidad, sin embargo se ha descrito que es altamente toxica al ser deglutida, inhalada o absorbida a través de la piel; esta puede causar irritación del tracto respiratorio, piel y ojos (Canadian Pharmacists Association, 2006). Resulta interesante considerar que la zopiclona racémica se ha utilizado como hipnótico en varios países, sin embargo su venta nunca fue aprobada en Estados Unidos (Brielmaier, 2006).

Un reciente estudio de cohorte realizado en el Reino Unido en niños expuestos al consumo de hipnóticos durante el primer trimestre de gestación (entre 1990 y 2010) no encontró evidencia de incremento del riesgo de anomalías congénitas mayores, sin embargo hacen falta estudios adicionales para confirmar la seguridad del uso de estas moléculas durante el embarazo (Ban *et al*, 2014). Un reciente estudio retrospectivo de cohorte realizado en el Reino Unido en 34,727 pacientes mayores de 16 años, seguidos por 7.6 años,

encontró que los pacientes que consumen hipnóticos presentan un incremento del riesgo de mortalidad (Weich *et al*, 2014).

Efectos adversos

Dentro de los efectos secundarios de este fármaco se encuentran convulsiones y delirio, los más frecuentes son el sabor amargo y boca seca (Barnard *et al*, 1998).

En algunos casos puede presentarse alteración de las destrezas psicomotoras y habilidad mental luego de la dosis indicada al momento de dormir (Krystal *et al*, 2003). Además se ha reportado un efecto moderado sobre algunos dominios cognitivos (Sibazaki *et al*, 2014).

Existe evidencia que la dosis de 7.5 mg de zopiclona presenta alteraciones sobre el sistema psicomotor de las personas que ingieren el medicamento durante la noche, por lo tanto al manejar sus vehículos en la mañana siguiente presentan dificultades y en algunos casos discapacidad de hacerlo, estos efectos se presentan durante las primeras 11 horas después de la ingesta del mismo; dichos efectos secundarios de este medicamento son similares a los síntomas de un paciente con una concentración de 0.5 a 0.8 mg/ml de alcohol en sangre, incrementando así el riesgo de un accidente automovilístico de 2 a 3 veces más que una persona que no ha consumido ni el fármaco ni alcohol (Breton & Vandell, 1998; Gustavsen *et al*, 2009; Sweetman, 2009; Gunja, 2013b). Según Leufkens, la dosis recomendada de 7.5 mg afecta significativamente la habilidad de los pacientes para conducir, sin embargo la magnitud de este efecto presenta una disminución significativa en los pacientes que han utilizado el medicamento de forma crónica en comparación con pacientes de inicio reciente (Leufkens *et al*, 2014).

En cuanto al caso específico de la amnesia parece estar relacionada con la inhibición de la consolidación de memoria de corto a largo plazo, lo que sugiere que este riesgo tiene relación con los efectos no GABAérgicos (Nicholson & Stone, 1982; Krystal *et al*, 2003; Sweetman, 2009).

Al suspender la ingesta de este fármaco se presenta insomnio de rebote, así mismo presenta un alto riesgo de dependencia o adicción en aquellos pacientes que lo utilizan de forma crónica por lo que la industria farmacéutica recomienda que la ingesta de estos fármacos sea controlada y por periodos de tiempo no mayores a 10 días, debido a lo anterior el paciente debe conocer (Giercksky & Wickstrom, 1980; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Verster *et al*, 2014).

Se han descrito en la literatura seis casos de metahemoglobinemia, un caso de metahemoglobinemia con anemia hemolítica concomitante, y un caso de anemia hemolítica, relacionados con la ingesta de dosis elevadas de zoplicona, lo cual se ha relacionado con stress oxidativo en los eritrocitos (Chan, 2014).

Interacciones farmacológicas

Se han descrito interacciones con imipramina y cafeína (Caille *et al*, 1984; Mattila *et al*, 1992), nefazodona (Alderman *et al*, 2001), así como con ketoconazol (inhibidor de CYP3A) y sulfafenazol (Inhibidor de CYP2C) (Becquemont *et al*, 1999).

Cuando se combina zopiclona con alcohol se potencia el efecto sedativo (Kuitunen *et al*, 1990; Koski *et al*, 2003).

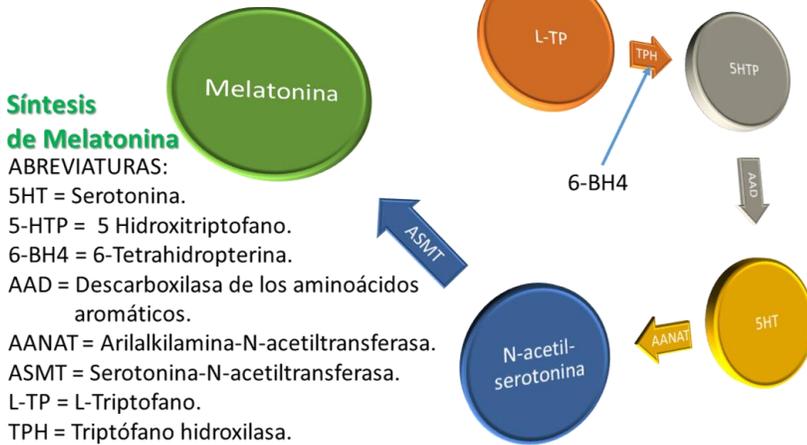
Eritromicina e Itraconazole incrementan la tasa de absorción de zopiclona y prolongan la vida media de eliminación, lo cual conduce a incremento de los niveles séricos y potenciación de los efectos (Jalava *et al*, 1986; Aranko *et al*, 1994).

Carbamacepina, fenitoína y rifampicina disminuyen la vida media y los niveles séricos; y por lo tanto el efecto de zopiclona (Villikka *et al*, 1997).

3. Melatoninérgicos

La melatonina (5-metoxi-N-acetiltriptamina) es una indolamina, esta hormona es sintetizada primordialmente en la glándula pineal y la retina, aunque también se sintetiza en varios tejidos periféricos y órganos; fue descubierta por Aaron Lerner en 1958 (Rivara *et al*, 2008; De Bodinat *et al*, 2010; Dubocovich *et al*, 2010).

Figura 18.12.: Síntesis de Melatonina.



En los mamíferos, la melatonina es secreta principalmente por la glándula pineal durante la noche (Mclsaac & Page, 1959; Cardinalli, 1981; Schallreuter *et al*, 1994). La secreción de melatonina durante el día, como ocurre en diferentes patologías o en ciertas condiciones ocupacionales, se asocia con somnolencia diurna (Lovenberg *et al*, 1967; Schallreuter *et al*, 1994; Lockley *et al*, 1997; Arendt, 2000).

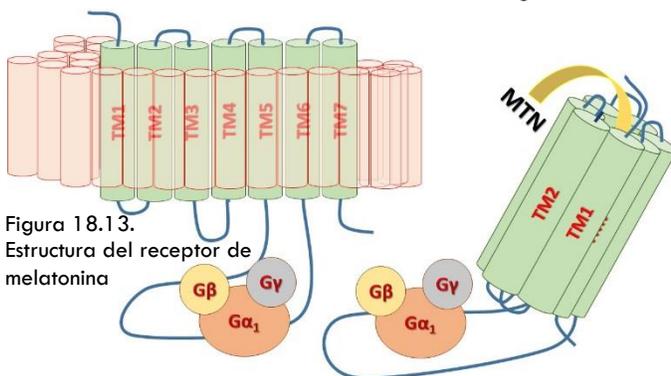
La síntesis de melatonina (ver figura 18.12) inicia con la hidroxilación del L-triptófano (L-TP), que es convertido a 5-hidroxitriptófano (5HTP), por la enzima Triptófano hidroxilasa (TPH) que utiliza 6-tetrahidropterina (6-BH4) como cofactor (Lovenberg *et al*, 1967; Acuna-Castroviejo *et al*, 2007), el 5HTP a su vez es descarboxilado para convertirse en Serotonina (5HT) por medio de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (AAD) (Sagrillo-Fagundes *et al*, 2014); 5HT a su vez es convertida a N-acetilserotonina en un proceso de N-acetilación catalizado por la enzima Arilalkilamina N-acetiltransferasa (AANAT) (Bazil *et al*, 2000), finalmente N-acetilserotonina es convertida a melatonina por la Serotonina N-acetiltransferasa (ASMT).

La melatonina es una de las principales fuentes de protección mitocondrial y su efecto protector es igual o superior cuando se le compara con varios antioxidantes reconocidos, además la activación de receptores melatoninérgicos específicos activa varias vías celulares que mejoran la oxidoreducción y el estado celular inflamatorio (Reiter, 1991; Bylesjö *et al*, 2000). De hecho, debido a que se ha observado disminución en los niveles de melatonina endógena en los estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer, recientemente se ha sugerido la existencia de un vínculo entre la mala calidad de sueño y la enfermedad de Alzheimer; esta hipótesis fue probada recientemente por Wade y cols en un grupo de 80 pacientes que participaron en un estudio multicéntrico aleatorizado de 6 meses de seguimiento, controlado con placebo, cuya conclusión fue que la administración de melatonina tiene efectos positivos en el funcionamiento cognitivo y mantenimiento del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Wade *et al*, 2014).

La melatonina es una de las principales fuentes de protección mitocondrial y su efecto protector es igual o superior cuando se le compara con varios antioxidantes reconocidos, además la activación de receptores melatoninérgicos específicos activa varias vías celulares que mejoran la oxidoreducción y el estado celular inflamatorio (Reiter, 1991; Bylesjö *et al*, 2000). De hecho, debido a que se ha observado disminución en los niveles de melatonina endógena en los estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer, recientemente se ha sugerido la existencia de un vínculo entre la mala calidad de sueño y la enfermedad de Alzheimer; esta hipótesis fue probada recientemente por Wade y cols en un grupo de 80 pacientes que participaron en un estudio multicéntrico aleatorizado de 6 meses de seguimiento, controlado con placebo, cuya conclusión fue que la administración de melatonina tiene efectos positivos en el funcionamiento cognitivo y mantenimiento del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Wade *et al*, 2014).

Durante el embarazo, la melatonina presente en las células placentarias es esencial para el control de la función trofoblástica y su desarrollo (Shiu *et al*, 2000), además se ha sugerido que este podría ser un marcador biológico de pre-eclampsia (Wade *et al*, 2014).

A pesar de que se ha sostenido la existencia de un efecto anticonvulsivante de la melatonina (Petkova *et al*, 2014), se han encontrado niveles de melatonina significativamente elevados en la saliva de pacientes con convulsiones diurnas, lo que ha llevado a proponer un efecto proconvulsivo de la misma (Motta *et al*, 2014), en pacientes con epilepsia intratable se han encontrado bajos niveles basales de melatonina lo cual incrementa dramáticamente la continuación de las convulsiones (Man *et al*, 2011), además la excreción urinaria de melatonina se ha encontrado disminuida en pacientes con pofiria intermitente aguda y convulsiones epilépticas (Yu *et al*, 1993). Por otro lado, se trató infructuosamente de establecer una relación entre los niveles séricos de melatonina y convulsiones febriles simples y complejas



Por otro lado, se trató infructuosamente de establecer una relación entre los niveles séricos de melatonina y convulsiones febriles simples y complejas

(Mahyar *et al*, 2014). Todos estos resultados son ambiguos y no permiten llegar a conclusiones válidas sobre esta relación.

La melatonina tiene múltiples funciones, actúa como hormona, neuromodulador, modifica la respuesta biológica a las citocinas (Cos & Sanchez-Barcelo, 2000a, 2000b; Kato *et al*, 2005; Kao *et al*, 2012), tiene acciones sobre el cerebro; sistemas inmune, gastrointestinal, cardiovascular, renal, óseo y endócrino, además actúa como oncostático (Sigurdardottir *et al*, 2014) y como molécula anti-envejecimiento (Reppert, 1997; Sanchez-Barcelo *et al*, 2003, 2005; Slominski *et al*, 2008; Leja-Szpak *et al*, 2010; Celinski *et al*, 2011; Anderson & Maes, 2014; Cos *et al*, 2014; Rybka *et al*, 2014; Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014; Tosini *et al*, 2014; Wang *et al*, 2014b), también, localmente, regula la resolución de la inflamación (Trivedi & Kumar, 2014) pero quizá la más estudiada es su función en la regulación de los ciclos circadianos (Arendt, 2000).

Tabla 18.20.: Estructuras donde se expresan los receptores de melatonina.	Tejidos periféricos	Glándulas mamarias Hígado Ovarios Piel Próstata Riñones Sistema inmune Tracto gastrointestinal Vasos sanguíneos Vejiga
	SNC	Área tegmental ventral Células ganglionares y amácrinas Corteza cerebelosa Corteza prefrontal Ganglios basales Hipocampo Núcleo accumbens Núcleos horizontales de la retina Núcleo supraquiasmático Substancia nigra

Fuente: Lai *et al*, 2014

El sistema circadiano, en los mamíferos, se halla integrado por 3 componentes: (1) los ojos, (2) el sistema hipotalámico –núcleo supraquiasmático-, y (3) la glándula pineal. El SNC alberga el oscilador endógeno a las condiciones ambientales de iluminación a través de los impulsos que le llegan de la retina. Estos impulsos viajan a través del SNC hacia la glándula pineal que codifica la síntesis de melatonina, el mensajero hormonal de la oscuridad.

El ritmo circadiano de la secreción de melatonina es generado por el “reloj” en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y sincronizado en un período de 24 hrs (Arendt, 2000).

La mayoría de las acciones de la melatonina se hallan mediadas por dos tipos de receptores, los receptores de melatonina son receptores acoplados a proteína G cuyo ligando es la melatonina (Reppert *et al*, 1996; Slominski *et al*, 2013; Anderson & Maes, 2014; Sugden *et al*, 2014). A la fecha en mamíferos se han identificado dos tipos principales de receptor de melatonina MT1 (también conocido como Mel1a) es codificado por el gen *MTNR1A* y MT2 (también conocido como Mel1b) codificado por el gen *MTNR1B* (Romijn, 1978; Drugbank, 2014); en anfibios y aves se ha identificado un receptor adicional MT3 (también conocido como Mel1c) (Armstrong & Redman, 1991).

Los receptores MT1 se localizan predominantemente en la pars tuberalis de la glándula pituitaria y en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; mientras los receptores MT2 se localizan predominantemente en la retina.

A. MELATONINA

La melatonina es una hormona que se produce en el cerebro, en la glándula pineal, de forma natural, la que se usa como medicamento es sintetizada en laboratorios.

Esta hormona ayuda a regular el ciclo de sueño-despertar. Se une a los receptores MT1 y MT2 y desencadena una cascada de señales con varios efectos en todo el cuerpo (Siok *et al*, 2009).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

La absorción y biodisponibilidad de la melatonina administrada por vía oral varía con la edad. No circula unida a las proteínas plasmáticas. La hormona normalmente es producida en la glándula pineal y liberada a la circulación. Es metabolizada en el hígado a al menos 14 metabolitos (identificados en la orina murina).

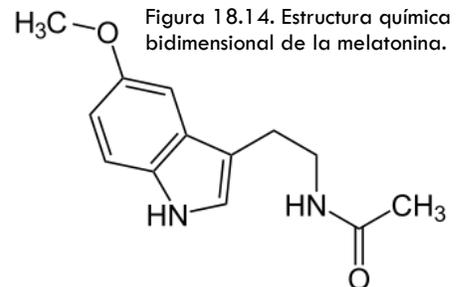


Tabla 18.21.
Metabolismo y metabolitos de la melatonina (Orestes & Todorovic, 2010).

Melatonina	CYP1A2 CYP1A1 CYP2C19	→	6-hidroximelatonina N-acetilserotonina
		→	5-Metoxitriptamina
6-hidroximelatonina	UDP-glucuronosiltransferasa	→	6-hidroximelatonin sulfato 6-hidroximelatonin glucorónido
N-acetilserotonina	UDP-glucuronosiltransferasa	→	N-acetilserotonina sulfato N-acetilserotonina glucorónido
5-Metoxitriptamina		→	Pinolina Bufotenina
Bufotenina		→	N,N-dimetiltriptamina

Metabolitos identificados en orina de rata:

- 1A1 6-hidroximelatonina
- 2-oxomelatonina
- 3-hidroximelatonina
- 5-hidroxiindol-3-acetaldehído
- 6-hidroximelatonina cíclica
- 6-hidroximelatonina glucorónido (65-88% de los metabolitos urinarios)
- 6-hidroximelatonina sulfato
- Di-hidroximelatonina
- Melatonina cíclica
- Melatonina glucorónido
- N-acetilserotonina glucorónido cíclico
- N-acetilserotonina glucorónido
- N-acetilserotonina sulfato

Estudios clínicos post-marketing con melatonina en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Aunque en la literatura se encuentran múltiples indicaciones para el uso de melatonina en realidad, en la mayor parte de indicaciones la evidencia es débil o marginal, cuando no contradictoria.

Las indicaciones que cuentan con una evidencia científica más fuerte incluyen: Aumentar el sueño en personas saludables, insomnio en niños, insomnio en el anciano, jet lag, síndrome de fase retrasada de sueño, fase de sueño de no 24 hrs, trastornos del sueño en personas con trastornos mentales, de la conducta o del desarrollo (Cutando et al, 2014).

Las indicaciones cuya evidencia científica que apoya su uso no es muy clara incluyen: anti-inflamatorio, cefaleas, declinamiento cognitivo, degeneración macular relacionada con la edad, delirium, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibromialgia, glaucoma,

hipercolesterolemia, hipertensión arterial, regulación de la temperatura corporal en el envejecimiento, síndrome de fatiga crónica, síndrome de piernas inquietas, trastornos cardiovasculares, trastornos convulsivos, trastornos de la conducta durante el sueño REM, trastornos del sueño del ritmo circadiano en personas con o sin problemas visuales, tratamiento del cáncer (Drugbank, 2014).

Aunque varios estudios sugieren que la melatonina podría tener una aplicación útil en el tratamiento de las convulsiones (Beck-Friis et al, 1984, 1985; Maurizi, 1984; Yamamoto & Tang, 1996; Lapin et al, 1998; Peled et al, 2001; Srivastava et al, 2002; Cos & Sanchez-Barcelo, 2010), un estudio publicado recientemente encontró elevación significativa de los niveles de melatonina en la saliva (medidos a las 6 am) de pacientes con convulsiones diurnas, lo cual podría sugerir un efecto pro-convulsivo de esta hormona (Lagneux et al, 2000).

Se ha sugerido que la melatonina podría utilizarse como profiláctico y parte del tratamiento del cáncer de mama (Sandyk et al, 1992; Bartsch et al, 1993, 2002; Maestroni & Conti, 1993; Kiefer et al, 2002; Nowfar et al, 2002; Ansimov et al, 2003; Slominski et al, 2008), incluso se ha establecido que la melatonina inhibe la proliferación del receptor alfa de estrógenos (alfa ER)-positivo línea celular MCF-7 de cáncer de mama, además la combinación de melatonina con ácido retinoico, no sólo inhibe la proliferación sino que además induce la apoptosis de las células MCF-7 cuando se usan en un régimen secuencial de melatonina seguida 24 hrs después por ácido trans-retinoico (Kaneko et al, 2000; Herxheimer & Petrie, 2001). Si bien estos resultados son alentadores, hace falta estudios que proporcionen evidencia adicional que apoye este uso.

También se ha estudiado con buenos resultados en el tratamiento de la reperfusión de una lesión cardiaca postisquémica (Chang & Lu, 2009; Alstadhaug et al, 2010).

Se ha señalado que el tratamiento con melatonina podría ser de utilidad en el tratamiento de niños institucionalizados y niños con severos trastornos del aprendizaje (Lee et al, 2014).

En diferentes estudios, la melatonina ha demostrado ser efectiva en la prevención y tratamiento del Jet Lag (Cardinali et al, 2002; Fallah et al, 2014).

La Melatonina se ha utilizado como tratamiento coadyuvante del síndrome de intestino irritable (Kunz & Mahlberg, 2010) aunque la existencia de datos al respecto es bastante limitada.

Un estudio en 48 sujetos de 18 a 65 años de edad trató de evaluar el uso de melatonina de acción prolongada como preventivo de la migraña, pero no encontró ninguna diferencia en la reducción de la frecuencia de los ataques al compararlo con placebo (Al-Aama *et al*, 2011). Sin embargo un estudio reciente en niños, diseñado con el propósito de evaluar la seguridad y eficacia de la administración de melatonina en la profilaxis de la migraña en niños, concluyó que la melatonina podría considerarse como un efectivo —y sin efectos colaterales que amenacen la vida— recurso terapéutico en la profilaxis de la migraña en niños (Hussain *et al*, 2011).

Un estudio de revisión para evaluar la seguridad y eficacia de uso de melatonina en el tratamiento del insomnio en pacientes pediátricos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, reporta que la melatonina es bien tolerada y una opción terapéutica eficaz en pacientes pediátricos con insomnio crónico y déficit de atención e hiperactividad (Eck-Enriquez *et al*, 2000).

Estudios recientes sugieren que la melatonina podría ser una herramienta útil en el tratamiento de los trastornos de la conducta del sueño (Sommansson *et al*, 2014).

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 145 pacientes de edad avanzada encontró que la administración de dosis bajas de melatonina durante la noche podría representar un potencial agente protector contra el delirium (Ha *et al*, 2014).

La melatonina se ha usado como coadyuvante del tratamiento de la fibromialgia (Deng *et al*, 2015).

Datos preliminares sugieren que la administración de melatonina mejora marcadamente las funciones de la barrera duodenal, que resulta alterada tras la exposición a etanol (Drugs.com).

Se ha sugerido que la melatonina podría desempeñar un rol como mediador del dolor nocturno del desgarro del manguito rotatorio o en el hombro congelado (Lusardi *et al*, 2000).

El tratamiento con melatonina alivió significativamente la disfunción motora y la pérdida neuronal inducida por el exceso de manganeso (MedLine Plus, 2014).

Tabla 18.23.

Otras indicaciones de la melatonina.

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TRASTORNOS AFECTIVOS. (Brown *et al*, 1985; Regelson & Pierpaoli, 1987; McIntyre *et al*, 1989; Souêtre *et al*, 1989; Wehr & Rosenthal, 1989, Karasek & Frasschini, 1991; Ansimov *et al*, 2003; Mayo Clinic Drugs, 2014).

CANCER. (Bartsch *et al*, 1981; Kerenyl *et al*, 1990; Blask *et al*, 1991; Coleman & Reiter, 1992; Yi *et al*, 2014; Zhou *et al*, 2014).

CANCER DE MAMA. (Maestroni & Conti, 1993; Bartsch *et al*, 1993, 2002; Kaneno *et al*, 2000; Kiefer *et al*, 2002; Nowfar *et al*, 2002; Ansimov *et al*, 2003; Pandi-Perumal *et al*, 2008).

CANCER DE PROSTATA Y COLORRECTAL. (Vaughan *et al*, 1972; Sorenson, 1981; Wetterberg, 1983; Bartsch *et al*, 1993, 2002; Kaneko *et al*, 2000; Karasek *et al*, 2002; Kos-Kudla *et al*, 2002; Nowfar *et al*, 2002; Pawlikowsky *et al*, 2002; Rimler *et al*, 2002; Papantoniou *et al*, 2014).

FUNCION ENDOCRINA E INMUNIDAD. (Wehr & Rosenthal, 1989; Cos & Sanchez Barcelo, 2000b; Pawlikowsky *et al*, 2002; Mori *et al*, 1984; Lieberman, 1986; Maestroni *et al*, 1986; Maestroni & Conti, 1989; Petrie *et al*, 1989, 1993; Lissoni *et al*, 1995; Chen & Wei, 2002; Herxheimer & Petrie, 2002; Meyer *et al*, 2002; Moore & Siopes, 2002; Paparrigopoulos, 2002; Skwarlo-Sonta, 2002; Sutherland *et al*, 2002; Juszczak & Stempniak, 2003; Olcese & Beesley, 2014).

TRASTORNOS DEL SUEÑO. (Dahlitz *et al*, 1991; Alvarez *et al*, 1992; Moore & Siopes, 2002; Fallah *et al*, 2014).

INSOMNIO. (Pavel *et al*, 1980; Vollrath *et al*, 1981; Riemann *et al*, 2002; Parry, 2002).

JET LAG (Lieberman *et al*, 1985; Moore & Siopes, 2002; Sorenson, 1981; Sutherland *et al*, 2002).

NARCOLEPSIA (Jan *et al*, 1994; Gordon, 2000; Bendz & Scates, 2010).

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS. (Cardenali *et al*, 2002; Alstadhaug *et al*, 2010; Motta *et al*, 2014).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de melatonina.

No se debe conducir u operar maquinaria al menos 5 horas después de haber tomado melatonina.

La melatonina puede incrementar los niveles de azúcar en pacientes diabéticos, por lo que en los pacientes diabéticos tratados con melatonina debe monitorizarse los niveles de azúcar en sangre.

Debe evitarse el uso de melatonina en personas bajo tratamiento por hipertensión arterial porque puede elevar la presión arterial.

La melatonina puede interferir con la ovulación, dificultando la posibilidad de un embarazo.

No se ha establecido la seguridad de melatonina en el embarazo, por lo tanto su uso en la gestación debe evitarse. Tampoco existe información que garantice la seguir de su uso durante la lactancia, por lo que también debe evitarse.

Melatonina no debe utilizarse en niños debido a sus efectos sobre otras hormonas lo que podría interferir con el desarrollo en la adolescencia.

Aunque existe alguna evidencia de que la melatonina administrada antes de acostarse podría reducir el número y duración de las convulsiones, sobre todo en niños con epilepsia, debe utilizarse con precaución dado que en algunos pacientes la melatonina puede empeorar los síntomas depresivos, además puede incrementar el riesgo de convulsiones.

Efectos adversos

Por diversas razones, muchos de los efectos adversos no son reportados (Altun & Ugur-Altun, 2007).

Se han reportado varios efectos adversos entre las personas tratadas con melatonina: cefalea, sensación de depresión, somnolencia diurna, calambres estomacales e irritabilidad, cambios en los patrones de sueño y reacciones alérgicas severas, confusión, depresión, taquicardia e hipotermia (Reiter *et al*, 2014).

La melatonina puede interferir con la ovulación, dificultando la posibilidad de un embarazo.

Las dosis elevadas de melatonina pueden elevar la presión intraocular y el riesgo de glaucoma (Maurizi, 1984).

Si bien existen varios estudios que documentan un efecto benéfico de la melatonina en la depresión, debe utilizarse con precaución pues en algunos pacientes, la melatonina puede empeorar los síntomas depresivos.

La melatonina puede incrementar la presión arterial, por lo que debe evitarse su uso en hipertensos.

La melatonina puede elevar los niveles de azúcar en sangre. Existe desacuerdo sobre el efecto de melatonina sobre la glucemia, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos (Reiter *et al*, 2014).

Interacciones farmacológicas

La melatonina estimula el sistema inmune, lo cual podría ser un inconveniente en personas tratadas con inmunosupresores (Kohsaka *et al*, 2011).

Melatonina interactúa con nifedipina y puede incrementar la presión arterial en pacientes controlados con este fármaco (Kohsaka *et al*, 2011).

La cafeína podría disminuir los niveles de melatonina en el cuerpo, disminuyendo la efectividad de los suplementos de melatonina (Kohsaka *et al*, 2011).

La melatonina no debe utilizarse en combinación con barbitúricos, hipnóticos benzodiazepínicos o no benzodiazepínicos pues se potencia el efecto sedativo (Pandi-Perumal *et al*, 2011).

La melatonina disminuye la velocidad de retracción del coágulo, el uso combinado con antiplaquetarios o anticoagulantes podría generar problemas de sangrado (Kohsaka *et al*, 2011).

La fluvoxamina incrementa la tasa de absorción de melatonina, lo que podría incrementar los efectos adversos (Kohsaka *et al*, 2011).

El cuerpo sintetiza melatonina y los medicamentos anticoncepcionales podrían incrementar la síntesis endógena de melatonina, la ingesta de melatonina exógena podría elevar los niveles séricos de melatonina y conducir a eventos adversos (Kohsaka *et al*, 2011).

También se han descrito interacciones farmacológicas con verapamil, nifedipina (Kohsaka *et al*, 2011).

B. RAMELTEON

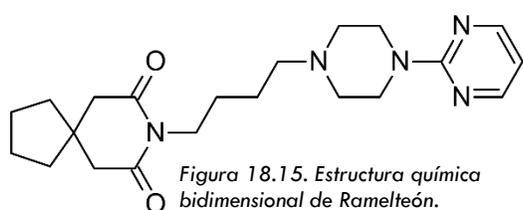


Figura 18.15. Estructura química bidimensional de Ramelteón.

El ramelteón — (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etilo]propionamida— es una molécula tricíclica sintética, análogo de la melatonina que actúa como agonista de la misma sobre sus receptores. Es hipnótico y cronobiótico; es una alternativa completamente diferente para el tratamiento del insomnio ya que se basa únicamente en la vía del metabolismo de la melatonina y no interfiere en la vía del GABA (Buysse *et al*, 2005; Laustsen, 2005; Miyamoto, 2009).

Ramelteón actúa específicamente en los receptores de melatonina MT1 y MT2, no se ha descubierto ninguna afinidad de relevancia clínica por otro receptor (Pavel *et al*, 1980; Foster *et al*, 2004; Roth *et al*, 2005a, 2006;

Wurtman, 2006; Rozarem, 2014). Presenta baja afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, lo cual parece ser clínicamente irrelevante (Roth *et al*, 2005a). Ambos receptores de melatonina MT₁ y MT₂ contribuyen al mantenimiento del ciclo circadiano, en base al ciclo normal de sueño-vigilia (Foster *et al*, 2004).

Este fármaco es el primer agonista de los receptores de melatonina que fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en el año 2005 para el tratamiento del insomnio que es caracterizado por la dificultad para conciliar el sueño, en Europa se retiró del mercado en el año 2008 (Roth *et al*, 2005a). La principal diferencia entre esta molécula y las benzodiazepinas así como los hipnóticos no benzodiazepínicos es que no ha sido asignada como un fármaco programado por la “U.S Drug Enforcement Agency” por el bajo potencial de abuso que presenta el fármaco (Laustsen, 2005).

Descripción.

Es el primer agonista de melatonina que fue aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del insomnio en adultos con dificultad para conciliar el sueño en el 2005 (Karim *et al*, 2006).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Este medicamento parece promover la mejoría en el patrón de sueño a través de la regulación del ciclo sueño – vigilia más que por un efecto depresor generalizado sobre el sistema nervioso central (Roth *et al*, 2005a). Los cambios que induce en la arquitectura del sueño son leves, incrementa levemente el estadio 1 e induce una disminución mínima en los estadios $\frac{3}{4}$ (Miyamoto, 2009).

El ramelteon se metaboliza en 4 metabolitos M-I, M-II, M-III y M-IV, de los cuales el segundo se elimina lentamente, de allí que la vida media del fármaco sea aproximadamente de 5 horas (Roth *et al*, 2006).

Insomnio transitorio e insomnio crónico, esquemas de tratamiento de pequeños, jóvenes y adultos: se estudio una gran variedad de dosis desde 4 hasta 64 mg/día, luego de lo cual se llegó a la conclusión que la dosis más recomendable es de 8mg/día, esta descrito que una dosis mayor a 8 mg/día no induce mejoras ni incrementa el efecto del medicamento sobre el patrón de sueño (Roth *et al*, 2005a). Se ha demostrado su eficacia y seguridad en adultos japoneses con dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg, sin embargo se demostró que la dosis de 8 mg/día es eficaz para la inducción del sueño en equilibrio con la tolerancia del fármaco (Miyamoto, 2009).

Este fármaco no desarrolla tolerancia luego del tratamiento, así mismo no se han reportado síntomas de abstinencia ni insomnio de rebote tras el abandono de tratamiento (Wessell & Weart, 2005; Erman *et al*, 2006; Nishiyama *et al*, 2014). Existe poca información sobre síntomas de resaca, abstinencia e insomnio de rebote al omitir el fármaco o abandonar tratamiento repentinamente, sin embargo estos datos indican que dichos síntomas se presentan en pocos pacientes (Drugs.com; Lusardi *et al*, 2000). Se ha reportado en múltiples estudios que no presenta potencial de abuso y si este existe es sumamente bajo, así mismo por sus propiedades y mecanismo de acción no tiene riesgos de adicción (Rozerem, 2014).

El ramelteon es un fármaco de absorción rápida, por lo que alcanza su concentración sérica máxima en 0.5 a 1.5 horas, el 82% del fármaco se une a proteínas del plasma y 70% del mismo se una a la albumina del plasma, su vida media en la circulación varía entre 1 a 2 horas (Roth *et al*, 2005a; Mets *et al*, 2010).

La absorción del ramelteon es de aproximadamente 84% cuando se consume por vía oral, sin embargo debido a su metabolismo y la captación de los tejidos su biodisponibilidad es únicamente de 1.8%, este fármaco es rápidamente absorbido por los tejidos al ingresar al organismo por su alta lipofilidad (Roth *et al*, 2005a).

El ramelteon acelera la inducción del sueño, actuando sobre el interruptor del sueño del hipotálamo, en el núcleo supraquiasmático hipocampal (SCN) (Roth *et al*, 2005a). Se cree que el uso prolongado de ramelteon, puede desensibilizar los receptores de melatonina del SCN (Roth *et al*, 2005a).

Es metabolizado por la enzima monooxigenasa P450, principalmente a través de las isoenzimas CYP1A2, y en menor grado CYP2C y CYP3A4 (Roth *et al*, 2005a). El Ramelteón es primariamente metabolizado a su metabolito activo M-II, el cual contribuye significativamente al efecto hipnótico del Rameolteón, ya que posee una vida media más larga y mayor exposición sistémica que el Ramelteón (Ricardson *et al*, 2008).

El ramelton se elimina lentamente, pero a una velocidad en que logra evitar la acumulación en la (Roth *et al*, 2005a). Menos del 0.1% del fármaco se excreta sin ser metabolizado, 84% se excreta en orina y 4% en heces, alcanzando una eliminación completa en aproximadamente 96 horas (Deng *et al*, 2015).

Estudios clínicos post-marketing con ramelteón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Dentro de sus indicaciones se encuentran algunas alteraciones del ritmo circadiano como jet lag, turnos de trabajo nocturnos, insomnio; sin embargo este medicamento debe utilizarse únicamente para tratamientos cortos (Roth *et al*, 2005a).

Se considera una buena opción terapéutica para inducir el sueño en aquellos pacientes que tienen dificultad para conciliar el sueño, así como en aquellos pacientes que padecen insomnio crónico primario (Foster *et al*, 2004; Asano *et al*, 2014; Kewabe *et al*, 2014).

El síndrome de la fase retrasada del sueño, trastorno del ciclo circadiano, que se caracteriza por la dificultad crónica para conciliar el sueño, en el cual la fase de sueño puede retrasarse desde 2 hasta 4 horas, secundario a un cambio del patrón de la melatonina endógena (Roth *et al*, 2005a). Sin embargo se ha reportado que en estos casos la administración de 1, 2, 4 u 8 mg/día puede producir un buen resultado, siempre debe individualizarse cada caso, dependiendo la circunstancia en algunos casos es más recomendable utilizar 5 mg de melatonina (Nomura *et al*, 2013).

En pacientes japoneses se ha reportado que el ramelteon en dosis de 8 mg y 32 mg reduce significativamente el tiempo para lograr conciliar el sueño en pacientes para quienes este es su problema, se indica una relación directa entre dosis respuesta (Sigurdardottir *et al*, 2014).

Evidencia reciente sugiere que ramelteón podría ser un tratamiento efectivo para el insomnio y los síntomas conductuales en niños autistas (Furuya *et al*, 2012; Kuriyama *et al*, 2014). También existen reportes aislados de pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM tratados con ramelteón (Ohta *et al*, 2013).

Un reciente meta-análisis y revisión sistemática, conducido por Kuriyama y cols., para explorar el uso de ramelteón en el tratamiento del insomnio en adultos, encontró que el uso a corto plazo de ramelteón se asoció con mejoría en algunos parámetros del sueño (latencia de la persistencia de sueño, eficiencia del sueño y tiempo total de sueño), pero el impacto clínico de los mismos fue pequeño (Chakraborti *et al*, 2014).

Se ha encontrado que ramelteón es efectivo para prevenir el delirium en pacientes ancianos medicados, cuando se le compara con placebo, además ramelteón es bien tolerado (Kasanuki *et al*, 2013; Tsuda *et al*, 2013; Hatta *et al*, 2014; Howland, 2014; Moradey-Romero & Fass, 2014). Incluso se ha reportado un caso de tratamiento exitoso del delirium en un paciente anciano en el que se cambió de risperidona a ramelteón (Asano *et al*, 2013).

Recientemente se ha ensayado el ramelteón con buenos resultados en el dolor torácico funcional, una vez se ha descartado el reflujo gastroesofágico y las causas cardíacas del mismo (Shimizu *et al*, 2013).

Aunque algunos autores han reportado la efectividad del uso de ramelteón en el tratamiento de las alucinaciones visuales en la demencia con cuerpos de Lewy (Miyamoto *et al*, 2013), y en los síntomas psicológicos y conductuales refractarios de la demencia de la enfermedad de Alzheimer (Norris *et al*, 2013), un interesante meta-análisis conducido por McCleery *et al* y publicado recientemente, exploró las posibilidades terapéuticas para los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y no encontró ninguna evidencia del efecto de ramelteón en el sueño de pacientes con demencia leve a moderada debida a enfermedad de Alzheimer (Calandre *et al*, 2011).

Se ha sugerido que ramelteón posee un efecto anti-inflamatorio sistémico, mejora los trastornos del sueño y los síntomas del tracto urinario (Obach & Ryder, 2010).

Estudios preliminares muestran la eficacia y seguridad de ramelteón para el tratamiento de los trastornos del sueño en niños y dultos jóvenes severamente discapacitados (Fourman & Robert Meyer, 2013).

Un interesante estudio doble ciego controlado con placebo en 83 pacientes bipolares eutímicos mostró la eficacia de ramelteón en el tratamiento del insomnio y un efecto estabilizado del estado de ánimo (Sakurai *et al*, 1998), vale la pena aclarar que la duración del estudio (1 semana) no es suficiente para evaluar el efecto estabilizador en este tipo de pacientes, sin embargo las alteraciones del sueño en pacientes bipolares es una de las manifestaciones más frecuentes por lo que su efecto sobre el insomnio si es algo que merece ser considerado.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de Ramelteón

Se han reportado interacciones medicamentosas, por lo tanto los fármacos que se mencionan a continuación no son recomendables cuando el paciente se encuentra en tratamiento con ramelteon (Karim *et al*, 2006):

- Fluvoxamina
- Ciprofloxacina
- Mexiletina
- Norfloxacina
- Tacrina
- Zileutona

En el caso de la fluvoxamina, se ha demostrado que incrementa 100 veces la concentración del ramelteon en plasma [570]. Cuando se combina con un inhibidor de la CYP2C9 como el fluconazol y de la isoenzima CYP3A4 como el ketoconazol también se han observado incrementos en la concentración de este fármaco, sin embargo llama la atención que otros medicamento metabolizados por la enzima citocromo P450 no provocan ningún cambio (Roth *et al*, 2005a). Por otro lado los inductores de la CYP como la rifampicina disminuyen considerablemente los niveles del ramelteon y su metabolito M-II en sangre, por lo tanto deben evitarse para alcanzar una eficacia máxima del fármaco (Roth *et al*, 2005a, Karim *et al*, 2006).

De igual manera se ha advertido el riesgo de combinar este medicamento con alcohol y alimentación alta en grasas o grasas saturadas, de igual manera en pacientes con insuficiencia renal y hepática, pacientes embarazadas (Roth *et al*, 2005a, Karim *et al*, 2006).

Efectos adversos

Dentro de los pocos efectos adversos que se mencionan a continuación, el más frecuente es la somnolencia, esta se presenta para una dosis de 8 mg/día con una incidencia similar a la inducida por el placebo y puede incrementarse dependiendo de la dosis (Miyamoto, 2009). La mayoría de estudios, indican que la frecuencia de efectos secundarios inducidos por el ramelteon es similar a los inducidos por algún placebo, sin embargo los más frecuentes son cefalea, somnolencia, vértigo, odinofagia (Roth *et al*, 2006).

Se ha reportado hepatitis autoinmune asociada al uso de Ramelteón (Fourman & Robert Meyer, 2013).

C. *Agomelatina*

Agomelatina es un antidepresivo melatoninérgico que estructuralmente se encuentra estrechamente relacionado con la melatonina. Es un potente agonista de los receptores de melatonina y agonista de los receptores 5-HT_{2C} (Arendt & Rajaratnam, 2008; De Berardis *et al*, 2013).

Agomelatina N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida fue desarrollado por Les Laboratoires Servier para el tratamiento de la depresión. Su estructura fue descrita por primera vez en 1992, entre una serie de análogos sintéticos de la melatonina (De Berardis *et al*, 2013).



En el 2005 Servier sometió el producto a la aprobación de la EMEA; pero el 27 de julio de 2006, el Comité de productos Médicos para Uso Humano (CHMP) de la EMEA recomendó rechazar la autorización de marketing de agomelatina de 25 mg, porque los estudios a largo plazo no mostraban que fuera efectiva no haber suficiente evidencia de su eficacia y los estudios a corto plazo, aunque mostraban efecto no permitían llegar a conclusiones (Drugbank, 2014; EMA, 2006), ese mismo año Servier vendió los derechos de agomelatina a la estadounidense Novartis (EMA, 2014a). En el 2009, se obtuvo la aprobación de la EMA para la comercialización de la droga (EMA, 2014b).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de síndrome de fase retrasada del sueño y en otras alteraciones del ritmo circadiano (De Berardis *et al*, 2013; EMA, 2014a). Se ha descrito que el efecto sincronizador de los ritmos circadianos de este fármaco se relaciona con su acción a nivel de la melatonina, hormona encargada de controlar el ritmo circadiano así como el reloj biológico del sueño y despertar de cada persona, proceso que se lleva a cabo en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, de igual manera acelera la sincroniza-

Tabla 18.23.	Fórmula molecular	C15H17NO2
Propiedades farmacocinéticas de agomelatina (Le Ystrat & Gorwood, 2008; Dridi <i>et al</i> , 2014).	Biodisponibilidad	80%
	Unión a proteínas	95%
	Biotransformación	CYP1A2 (90%), CYP2C9, CYP2C19
	Vida media	1 – 2 hrs
	Aclaramiento	1,100 mL/min
	Excreción	80% renal
	Categoría de riesgo en el embarazo	B1

ción del ritmo circadiano facilitando las actividades del sistema locomotor (Arendt, 2005; Drugbank, 2014; EMA, 2014a). Agomelatina también ha demostrado efecto antidepressivo en modelos animales de depresión (Dridi *et al*, 2014).

Agomelatina es agonista de los receptores MT1 y MT2, y antagonista del receptor 5HT2C (Audinot *et al*, 2003; Dridi *et*

al, 2014). Aunque agomelatina incrementa la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza cerebral frontal, no ha mostrado tener efecto significativo sobre la recaptura de monoaminas, ni muestra afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos o benzodiazepínicos (Millan *et al*, 2003; Dridi *et al*, 2014; EMA, 2014a).

La afinidad y capacidad de unión de la molécula de la agomelatina por los receptores MT1 y MT2, es muy similar a la melatonina; la eficacia de los medicamentos antidepressivos está estrechamente relacionada con la secreción de melatonina por los mecanismos monoaminérgicos (Mitchell & Weinschenker, 2009).

Dentro de sus principales características está la combinación entre la acción como un cronobiotico (como el ramelton) y un fármaco antidepressivo (como la mirtazapina) (Quera Salva & Hartley, 2012). Este actúa en la regulación de los ciclos circadianos, los cuales se encuentran característicamente alterados en el trastorno de depresión mayor (Lemoine *et al*, 2007).

Se ha sugerido que el mecanismo de acción de este fármaco no tiene relación con cambios adrenocorticales a nivel del eje hipotálamo/hipofisario, ya que existe evidencia que indica que agomelatina no altera de forma significativa la concentración de hormonas suprarrenales como la hormona adrenocorticotrópica, vasopresina o la hormona liberadora de corticotropina (EMA, 2014a).

La eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión fueron estudiadas en un programa clínico que incluyó 7,900 pacientes tratados con agomelatina (Dridi *et al*, 2014).

Agomelatina se absorbe rápidamente (> 80% de la dosis administrada) (Dridi *et al*, 2014). Su biodisponibilidad absoluta es baja (<5%) y esta se incrementa con la ingesta de anticonceptivos orales, se ve afectada en aquellos pacientes que consumen tabaco y no se altera por la ingesta de ningún alimento.

La agomelatina alcanza su concentración máxima entre 1 y 2 horas posterior a su administración. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95%.

Este fármaco es metabolizado a nivel hepático, a través de la enzima citocromo P450 principalmente por la isoenzima CYP1A1 y 1A2, en aproximadamente un 90%, y se estima que el 10% restante del metabolismo del fármaco está a cargo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 (Dolder *et al*, 2008; EMA, 2008). La principal vía de eliminación de este medicamento es renal, en un 80%, el tiempo de vida media es de 1 a 2 horas.

Efectos adversos

La agomelatina es un fármaco relativamente libre de efectos secundarios, incluyendo dentro de ellos la somnolencia posterior al despertar así como la impotencia sexual y ganancia de peso que se presenta con otros fármacos sedantes y antidepressivos (Spinazzi *et al*, 2006; Lemoine *et al*, 2007).

No es un fármaco adictivo, ni se han reportado efectos de rebote al suspender el consumo del mismo (Spinazzi *et al* 2006).

Dentro de los pocos efectos secundarios que suelen asociarse a la agomelatina se encuentran cefalea, náusea, diarrea, boca seca, estreñimiento y faringitis (Lemoine *et al*, 2007).

En algunos pacientes puede ocasionar incremento de transaminasas, en dosis de 50 mg/día, por lo que esta indicado realizar pruebas de función hepática cada 6 semanas (Spinazzi *et al* 2006).

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática (Spinazzi *et al*, 2006). Uso combinado con inhibidores del CYP1A2, ya que puede incrementar las concentraciones del fármaco (por ejemplo ciprofloxacino y fluvoxamina) (Lemoine *et al*, 2007).

Intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o mal absorción de glucosa o galactosa.

4. Antagonistas del receptor de Orexina

Sakurai *et al* [569, 587] y de Lecea *et al* [583] identificaron el sistema orexina/hipocretina en 1998, a partir de entonces el conocimiento de dicho sistema ha crecido abarcando diferentes procesos sueño/despertar, adicciones, alimentación, dolor y ansiedad (Sakurai *et al*, 1998; Spinazzi *et al*, 2006; Lemoine *et al*, 2007; Dugovic *et al*, 2009; Gatfield *et al*, 2010; Scammell & Winrow, 2011; De Berardis *et al*, 2013).

Los péptidos orexínicos pertenecen a una familia de neuropéptidos que son producidos por un grupo de neuronas en el hipotálamo que rodean el fornix y se extienden a lo largo del hipotálamo lateral (Bourgin *et al*, 2000; Liu *et al*, 2002).

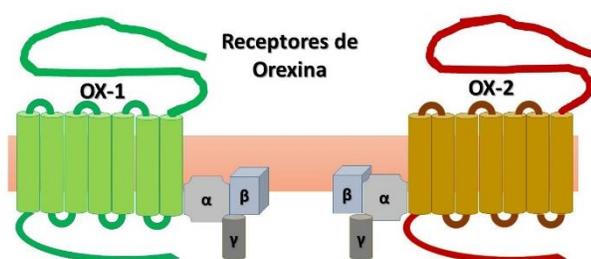


Figura 18.17. Receptores de orexina/hipocretina.

La orexina y sus receptores se expresan en el núcleo paraventricular del hipotálamo y la eminencia mediana y los receptores de orexina en los corticotropes de la pituitaria, corteza adrenal y médula (Hagan *et al*, 1999).

Los receptores de orexina son conocidos también como receptores de hipocretina, son receptores acoplados a proteína G que se unen a la orexina, una hormona neuropéptica.

Existen dos tipos de receptor de orexina OX1 (codificado por el gen *HCRTR1*) y OX2 (codificado por el gen *HCRTR2*)

(Bourgin *et al*, 2000).

Las orexinas despolarizan a la neurona e incrementan la excitabilidad y la tasa de disparo por varios minutos [594-597]. El cerebro humano contiene entre 50,000 y 80,000 neuronas productoras de orexina con proyecciones que llegan a muchas regiones cerebrales (Brisbare-Roch *et al*, 2007; Roecker & Coleman, 2008; Wolfson, 2009).

En el ciclo sueño/vigilia de los mamíferos, las orexinas juegan un rol muy importante en el mantenimiento de la vigilia (Hagan *et al*, 1999; Malherbe *et al*, 2009). El déficit permanente de la función orexinérgica se ha asociado con la narcolepsia en humanos (Spinazzi *et al*, 2006). El estado de vigilia inducido por orexina es ampliamente mediado por el sistema histaminérgico a través de los receptores OX2 y OX1 (Bourgin *et al*, 2000).

El conocimiento de las funciones fisiológicas de la orexina ha llevado al desarrollo de moléculas antagonistas de los receptores de orexina como inductores del sueño (Hagan *et al*, 1999).

A. ALMOREXANT

Almorexant — (2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-N-metil-2-feniletanamida— es un antagonista dual de los receptores de orexina OX1 y OX2.

Esta molécula fue desarrollada por las compañías farmacéuticas Actelion y GlaxoSmithKline para el tratamiento del insomnio en 2007 (Cox *et al*, 2010; Neubauer, 2010).

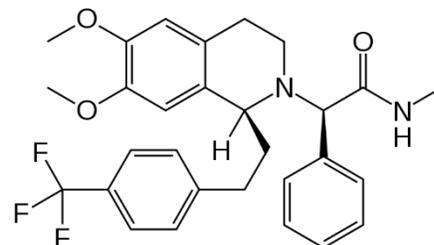


Figura 18.18. Estructura química bidimensional del almorexant.

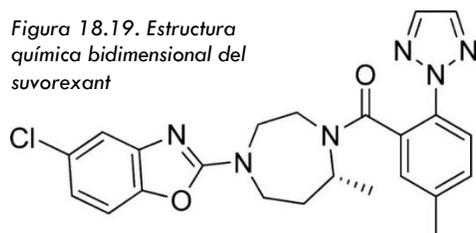
Estudios clínicos y preclínicos han demostrado que almorexant es un eficaz promotor del sueño en humanos que no modifica la arquitectura del mismo.

Almorexant se une a un único sitio saturable en los receptores OX1 y OX2 con alta afinidad (Hagan *et al*, 1999).

De acuerdo a Neubauer, almorexant es el primero de los compuestos que promueven y estabilizan el despertar cuyo mecanismo de acción se enfoca en el sistema de las orexinas, además de desempeñar otras funciones regulatorias (Winrow *et al*, 2011).

La información disponible sobre esta molécula aún es muy limitada.

Figura 18.19. Estructura química bidimensional del suvorexant



Suvorexant

Suvorexant — [(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona— es un potente antagonista dual de los receptores de orexina desarrollado para el tratamiento del insomnio primario (Cox *et al*, 2010; Strotman *et al*, 2011; Mangion *et al*, 2012; Willyard, 2012), desarrollado por Merck.

El suvorexant es una molécula más reciente que el almorexant, por lo cual literatura referente a la misma es aún muy limitada. Hay varios estudios publicados durante el desarrollo de la misma (Herring *et al*, 2012; Mieda & Sakurai, 2013; Sun *et al*, 2013) pero pocos ensayos clínicos controlados (Scammell & Winrow, 2011; EMA, 2014b).