

Papel de los hipnóticos

M.A. MERINO² Y F.J. PUERTAS^{1,2}

RESUMEN

La relación entre dolor y alteraciones del sueño ha seguido durante mucho tiempo un paradigma causal, en el que los problemas del sueño eran consecuencia del dolor y, por lo tanto, se resolvían una vez controlado este.

A pesar de este planteamiento de causalidad entre dolor y alteraciones del sueño, dada la limitada capacidad terapéutica de controlar el dolor crónico, se ha usado desde sus inicios diversos fármacos con propiedades hipnóticas asociados a analgésicos.

El presente trabajo se va a ocupar de los fármacos hipnóticos actualmente disponibles para el clínico, su farmacología y sus propiedades. Se hace especial hincapié en su uso en trastornos del sueño y especialmente el insomnio asociado a pacientes con dolor crónico.

Palabras clave: Dolor y sueño. Uso de hipnóticos.

ABSTRACT

For a long time the relationship between pain and sleep disorders followed a causal pattern in which the problems of sleep were the result of pain and, therefore, were resolved once the latter was controlled.

In spite of this causal approach to pain and sleep disorders and because of the limited therapeutic capacity to control chronic pain, various medicinal products with both hypnotic and analgesic properties have been used from the outset.

This article discusses the hypnotic medicinal products currently available to clinicians, their pharmacology and properties. Special emphasis is placed on their use in sleep disorders and especially the insomnia associated with patients suffering chronic pain.

Key words: Pain and sleep. Use of hypnotics.

¹Departament de Fisiologia
Universitat de València
Valencia

Unidad de Trastornos del Sueño
²Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital de la Ribera
Valencia

Dirección para correspondencia:

Francisco Javier Puertas
Unidad de Trastornos del Sueño
Servicio de Neurofisiología Clínica
Hospital de la Ribera
Ctra. Corbera, km 1
46600 Alzira, Valencia
E-mail: fjpuestas@hospital-ribera.com

INTRODUCCIÓN

La relación entre dolor y alteraciones del sueño ha seguido durante mucho tiempo un paradigma causal, en el que los problemas del sueño eran consecuencia del dolor y, por lo tanto, se resolverían una vez controlado éste. La evidencia muchas veces frustrante de la imposibilidad de la medicina de controlar eficazmente ciertos tipos de dolor, y especialmente los de carácter crónico, ha llevado a asumir también como inevitables las alteraciones del sueño asociadas a él.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP en inglés), el dolor es una experiencia subjetiva desagradable que asociamos con una lesión tisular y que describimos en términos de tal daño. La complejidad del dolor viene dada por el hecho de ser una experiencia. El componente emocional o afectivo modela el sufrimiento asociado al dolor de modo que, en función de la causa, las circunstancias y experiencia del enfermo, éste será experimentado de muy diversas maneras. El dolor como mecanismo de relación del individuo con el medio tiene una finalidad protectora, sin embargo, cuando el dolor se cronifica pierde su sentido protector y se convierte él mismo en enfermedad, o elemento fundamental de ella.

El dolor repercute psicológicamente en el individuo que lo padece, produciendo alteraciones del humor y de la afectividad, incide en las relaciones del enfermo y limita su propia autonomía. El desarrollo de insomnio, anorexia, disminución de la actividad psíquica, depresión secundaria y otros síntomas, a su vez aumentan la vulnerabilidad al dolor, generándose influencias mutuas que desembocan en un círculo vicioso que conviene atajar lo antes posible con un tratamiento adecuado¹.

Los mecanismos neuroquímicos y neurofisiológicos asociados a la transmisión nociceptiva están íntimamente unidos a los sistemas de alerta y activación del SNC. Las vías sensitivas nociceptivas proyectan a la corteza sensitiva y asociativa haciendo del alertamiento un fenómeno asociado invariablemente a la experiencia dolorosa². Esta hiperactivación de los mecanismos de la vigilia ya es en sí misma un fenómeno que puede interferir con los mecanismos promotores del sueño. Hay también evidencia de la estrecha relación entre el sistema neuroinmunoendocrino y el ciclo sueño-vigilia. Entre las alteraciones del sueño asociadas al dolor crónico, la más frecuente es el insomnio de inicio o de mantenimiento.

Como se ha dicho anteriormente, la relación de sueño y dolor no es unidireccional, de tal modo que el dolor alteraría el sueño, sino que diversos estudios muestran, recíprocamente, que la falta de sueño aumenta la sensibilidad al dolor. Sujetos con privación parcial o total de sueño mostraron latencias de retirada del dedo ante un estímulo térmico doloroso menores que los sujetos sin privación de sueño. Asimismo, la alteración experimental del sueño con estimulación auditiva que aumenta el sueño α - δ producía hiperalgesia al día siguiente³.

El dolor crónico es cada vez más frecuente; afecta al 10% de la población general y puede alcanzar cifras superiores al 50% en algunas de las sociedades más industrializadas⁴. Se considera un problema de salud que causa un elevado sufrimiento, con un importante coste social y económico.

Por otro lado, diversos estudios confirman la impresión clínica de la estrecha relación entre dolor y trastornos del sueño. Hasta un 70% de quejas de sueño, especialmente insomnio, están presentes en pacientes con dolor crónico^{2,5,6}.

Diversas variables influyen la relación entre dolor y alteraciones del sueño. Los síntomas psiquiátricos como, por ejemplo, la depresión, son más frecuentes en pacientes con dolor crónico y probablemente secundarios en una mayoría de casos al propio dolor, y favoreciendo en alguna medida la presencia de trastornos del sueño. Otro factor es la medicación utilizada en el abordaje del dolor, que, además de no ser siempre completamente efectiva, puede causar, debido a sus efectos secundarios, una alteración y deterioro de los patrones de sueño (v.g. opiáceos, antidepresivos, AINE o corticoides), del nivel de vigilancia o alerta diurna (v.g. con opiáceos o antidepresivos) o del ciclo sueño-vigilia (v.g. con corticoides u opiáceos).

A pesar de este planteamiento de causalidad entre dolor y alteraciones del sueño, y debido a la limitada capacidad terapéutica de controlar el dolor crónico, se ha usado desde sus inicios diversos fármacos con propiedades hipnóticas asociados a analgésicos^{7,8}.

Dado el mecanismo de acción de muchos hipnóticos a través del complejo receptor GABA y la implicación de la transmisión gabaérgica en el dolor⁹, se podría pensar que, además del tratamiento sintomático del insomnio en pacientes con dolor crónico, algunos hipnóticos podrían tener ciertas propiedades analgésicas. Los estudios realizados muestran resultados contradictorios. Mientras un agonista del receptor GABA B como el baclofeno muestra una clara actividad analgésica, los agonistas del receptor

GABA A más usados como hipnóticos (benzodicepinas e hipnóticos no benzodicepínicos) no presentarían actividad analgésica o potenciarían ligeramente la acción de otros analgésicos¹⁰. En cualquier caso, desde el punto de vista de la eficacia analgésica, las benzodicepinas e hipnóticos no benzodicepínicos sólo tendrían un papel coadyuvante en el tratamiento del dolor, en espera de más estudios que determinen su posible efecto analgésico, bien por la acción sobre el receptor GABA A a nivel espinal u otros niveles superiores, bien por su eficacia en el control de síntomas asociados al dolor crónico (ansiedad, insomnio...).

El presente trabajo se va a ocupar de los fármacos hipnóticos actualmente disponibles para el clínico, su farmacología y propiedades. Se hará especial hincapié en su uso en los trastornos del sueño y especialmente el insomnio asociado a pacientes con dolor crónico.

HIPNÓTICOS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los hipnóticos son aquellos fármacos con propiedades de inducir y mantener el sueño. En ocasiones se confunde el concepto de hipnótico con sedante. El sedante es un fármaco que sirve para controlar la actividad motora. La mayoría de los sedantes tienen además efecto hipnótico. Las moléculas con actividad hipnótica actúan fundamentalmente aumentando la conductancia al cloro del canal formado por el complejo receptor GABA (Tabla 1).

Los primeros fármacos utilizados para el insomnio fueron el hidrato de cloral y los barbitúricos como el secobarbital, amobarbital y el pentobarbital. Los barbitúricos tienen acción directa sobre el canal de cloro. Posteriormente apareció la glutetimida, los derivados de la piperidina y, más tarde, a principios de la década de los 60, las benzodicepinas (BZD). Las primeras en salir al mercado fueron el clordiazepóxido, el diazepam y el flurazepam. Las BZD son agonistas del complejo receptor GABA A, uniéndose a los receptores benzodicepínicos y produciendo un efecto con un gradiente sedante-hipnótico-miorrelajante-anticonvulsionante, en función de la dosis y de las propiedades farmacocinéticas. Finalmente, en los 80 se introdujo una nueva familia de moléculas hipnóticas, agonistas del receptor BZD, pero químicamente diferentes a las BZD y que actúan selectivamente sobre subtipos del receptor BZD; son los llamados hipnóticos no benzodicepínicos.

Tabla 1. Clasificación de los hipnóticos

1. Barbitúricos (hipnóticos de primera generación):
 - Secobarbital
 - Amobarbital
 - Pentobarbital
2. Benzodicepinas (hipnóticos de segunda generación):
 - Triazolam
 - Estazolam
 - Lormetazepam
 - Quazepam
 - Flunitrazepam
 - Nitrazepam
3. Hipnóticos no benzodicepínicos (hipnóticos de tercera generación):
 - Zolpidem
 - Zopiclona
 - Zaleplón
4. Otros medicamentos con efectos sedantes y usados como hipnóticos:
 - Antidepresivos sedantes:
 - Trazodona
 - Doxepina
 - Mianserina
 - Nefazodone
 - Trimepramina
 - Amitriptilina
 - Mirtazapina
 - Antihistamínicos:
 - Doxilamina
 - Hidroxicina
 - Prometazina
 - Difenhidramina
 - Neurolépticos sedantes:
 - Levomepromazina
 - Clorpromazina
 - Ciamemazina
 - Medicamentos moduladores del sueño:
 - Melatonina
 - *Delta sleep inducing peptide* (DSIP)
 - Ritanserine
 - *S-adenosyl-homocysteine* (SAH)
 - Triptófano

Desde la época de los primeros barbitúricos, la posterior aparición de las benzodicepinas, hasta la llegada de los actuales hipnóticos no benzodicepínicos, se ha recorrido un largo camino en el tratamiento farmacológico del insomnio, ganando en eficacia, pero sobre todo en seguridad. Hoy en día no se usan los barbitúricos por sus efectos colaterales poco tolerables y su estrecha ventana terapéutica, que han hecho famosas ciertas desgracias de suici-

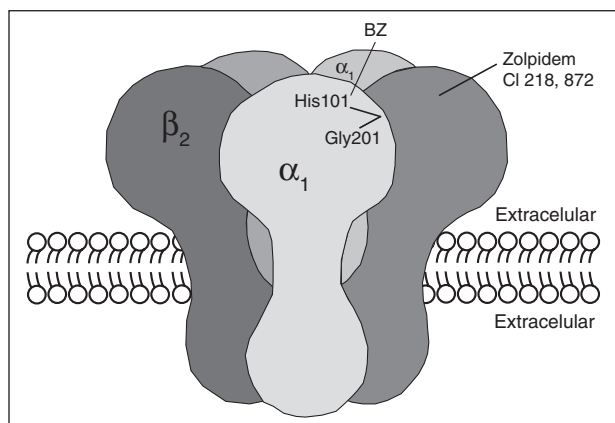


Figura 1. Receptor GABA A – canal Cl.

dios mezclando barbitúricos y alcohol. Actualmente, los fármacos de elección para el tratamiento del insomnio son los agonistas del receptor benzodiacepínico, tanto benzodiacepinas como hipnóticos no benzodiacepínicos de nueva generación^{11,12}.

Existen también otras sustancias como los antidepresivos sedantes con efectos hipnóticos que tienen indicaciones precisas, principalmente en pacientes depresivos o ansiosos con insomnio de difícil manejo. Los antihistamínicos, neurolépticos y ciertas sustancias poseen también propiedades hipnóticas, pero dado que no se pueden considerar como hipnóticos, no están indicados como tales, y en algunos casos van a ser tratados en otro lugar de esta monografía, no nos ocuparemos de ellos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las BZD y los hipnóticos no benzodiacepínicos actúan sobre el complejo GABA A – canal de cloro. Éste es un gran complejo macromolecular donde operan numerosas sustancias psicotrópicas. A este nivel ejercen su efecto el alcohol etílico, los barbitúricos, los anticonvulsivos, las benzodiacepinas (BZD), las ciclopirononas, las imidazopiridinas, las pirazonpirazononas, entre otras moléculas. Todas ellas de alguna forma aumentan la permeabilidad de la membrana al Cl⁻ produciendo una hiperpolarización y una disminución de la excitabilidad de las neuronas postsinápticas. Las BZD son moduladores alostéricos, aumentando la afinidad del GABA por su sitio específico de unión. El receptor de las BZD se divide a su vez en 3 subtipos, recientemente clasificados, denominados BZD1, BZD2 y BZD3, o también ω 1, ω 2 y ω 3. El receptor GABA A de los

Tabla 2. Sitio de unión de los hipnóticos

Medicamento	ω 1	ω 2	ω 3	GABA A – Canal de Cl	H1	Ach
Barbitúricos				•		
Benzodiacepinas	•	•	•			
Zolpidem	•					
Zopiclona	•	•				
Zaleplón	•					
Trazodone					•	•
Doxepina					•	•
Hidroxicina					•	•

mamíferos es muy heterogéneo, está formado por la combinación de 5 subunidades proteicas (Fig. 1) –se conocen hasta 19 subunidades diferentes, con sus respectivas isoformas: α 1-6, β 1-4 γ 1-3, δ , ϵ , π , σ 1-3–. Para que el canal de cloro formado por las 5 subunidades tenga las propiedades del receptor GABA se necesita la presencia al menos de una subunidad α , una β y una γ . Un receptor con 3 subunidades de este tipo responde de forma general al efecto de las BZD. Parece ser que la subunidad α 1 está especialmente relacionada con el sueño, su presencia determina que el receptor BZD sea de tipo 1 (ω 1), muy extendido en el SNC pero especialmente en corteza e hipocampo. Si la subunidad es α 2, el receptor BZD será de tipo 2 u ω 2, más representado en el sistema límbico y neuronas espinales. Mientras que las BZD actúan inespecíficamente en ambos receptores BZD, se ha conseguido aislar agonistas específicos para cada uno de ellos. Así, las imidazopiridinas (zolpidem), el CL218872 y algunas β -carbolinas se unen específicamente al ω 1 y tienen mucha menor afinidad por el ω 2. Se ha relacionado a los receptores ω 1 con la regulación del sueño y la ansiedad, y a los ω 2 con la relajación muscular^{13,14}.

En la tabla 2 se esquematizan los sitios de acción de algunos hipnóticos.

USO DE LOS HIPNÓTICOS

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos farmacológicos con actividad hipnótica más usados en la actualidad son las BZD y los hipnóticos no benzodiacepínicos de nueva generación: ciclopirononas (zopiclona), imidazopiridinas (zolpidem) y las

recientes pirazolopirimidinas (zaleplón). Las indicaciones aceptadas para el tratamiento farmacológico de los pacientes con insomnio son las siguientes:

1. Insomnio ocasional o transitorio.
2. Terapia inicial de un insomnio crónico y/o primario.
3. Insomnio asociado a causas de origen médico, psiquiátrico o relacionado con otros trastornos del sueño.
4. Utilización intermitente para prevenir recaídas de los pacientes tras la terapia cognitivoconductual.

La duración del tratamiento, en teoría, no debe exceder las 2-4 semanas en los insomnios transitorios.

De la misma forma que hoy se tiende a usar de entrada los hipnóticos no benzodiacepínicos para el insomnio transitorio y pautas de tratamiento intermitente, las BZD han tenido y continúan teniendo un importante papel en el tratamiento del insomnio relacionado con enfermedad médica o psiquiátrica, incluyendo los procesos dolorosos. Las BZD son sustancias bastante seguras si se usan con buen juicio clínico. Para su manejo adecuado se debe conocer la vida media de cada una de las BZD hipnóticas (Tabla 3)¹⁵. En base a su farmacocinética se clasifican en las que tienen vida media ultracorta, corta, media y larga. Las BZD actúan sobre el receptor BDZ del complejo receptor GABA A y aumentan la afinidad del GABA por su sitio de unión. Las BZD operan sobre los 3 subtipos de receptores omega (ω): BZD3 (ω 3): ansiolítica-sedante, BZD2 (ω 2): miorrelajante-anticonvulsionante y BZD1 (ω 1): hipnótico. Los efectos colaterales y farmacológicos dependen de la acción ejercida sobre los diferentes tipos de receptores BZD (ω 1, ω 2 y ω 3). El quazepam y halazepam, por ejemplo, al tener mayor afinidad por los receptores ω 1, presentan menos efectos adversos de tipo cognitivo y son hipnóticos específicos.

Con relación al tratamiento del insomnio en pacientes con dolor crónico, es necesaria una valoración previa muy cuidadosa del paciente, con especial atención al tratamiento específico de cualquier trastorno que pueda justificar por sí mismo el desarrollo y mantenimiento del insomnio, presencia de enfermedad psiquiátrica o médica concomitante, y otros trastornos del sueño². Asimismo, hay que buscar preferentemente alternativas al tratamiento farmacológico, valorando el balance entre beneficio y riesgo de las BZD cuando su uso se plantee de forma crónica por las características y necesidades del caso. Aparte de los riesgos ya conocidos de abuso, interacción con otros fármacos (efectos aditivos, por ejemplo, con la morfina u otros

Tabla 3. Vida media y velocidad de absorción de BZD usadas más frecuentemente como hipnóticos y ansiolíticos

Principio activo	Semivida (h)	Absorción oral
<i>Acción larga</i>		
Bromazepam	8-19	Muy rápida
Camazepam	21-22	Rápida
Clobazam	20	—
Clorazepato dipotásico	30-60	Rápida
Clordiazepóxido	7-28	Lenta
Diazepam	15-60	Muy rápida
Flunitrazepam	15-24	Muy rápida
Flurazepam	51-100	Muy rápida
Halazepam	15-35	Lenta
Medazepam	26-53	Muy rápida
Nitrazepam	25-30	Rápida
Quazepam	25-41	Muy rápida
<i>Acción corta</i>		
Alprazolam	11-13	Muy rápida
Clotiazepam	5-6	Muy rápida
Lorazepam	12	Lenta
Lormetazepam	10	Muy rápida
Midazolam	1-3	Muy rápida
Oxazepam	7-10	Lenta
Triazolam	2-4	Muy rápida

opiáceos usados en el tratamiento del dolor) o el propio insomnio de rebote tras su suspensión, entre otros, uno de los problemas más importantes en los pacientes con dolor crónico e insomnio es la prescripción inadecuada por parte del médico, lo que puede derivar en el uso, abuso y la dependencia psicológica de estos fármacos a lo largo de años sin que se obtenga un auténtico beneficio.

En cualquier caso, las BZD se deben utilizar con las dosis más bajas y durante el menor período de tiempo posible, controlando los eventuales efectos adversos, con especial consideración del agravamiento del deterioro cognitivo (inatención, olvidos o descuidos, pequeños accidentes, etc.) habitual en los pacientes con dolor crónico¹⁶. En términos generales, las BZD de vida media corta son de elección en el insomnio

de inicio, mientras que las de vida media larga son preferibles en el insomnio de mantenimiento. El uso de las BZD de vida media intermedia como el lorazepam o el oxazepam se recomienda en aquellos pacientes con enfermedad médica de base debido al no desarrollo de metabolitos activos tras su conjugación. Las BZD de vida media larga, además, pueden tener utilidad no sólo en un insomnio de mantenimiento, sino cuando hay síntomas de ansiedad diurna, debido al efecto residual. Todas estas pautas, sin embargo, requieren un importante esfuerzo de seguimiento clínico, evaluando la respuesta del paciente al tratamiento.

Los hipnóticos de tercera generación o análogos benzodiacepínicos (zolpidem, zopiclona y zaleplón) son fármacos que también pueden utilizarse en pacientes con insomnio y dolor crónico. Se caracterizan por tener una actividad bastante selectiva sobre los receptores $\omega 1$ y pocos efectos colaterales, preservando la arquitectura del sueño. Estas nuevas sustancias reemplazaron al triazolam, hipnótico más usado durante los años 70 y 80 como primera elección en pacientes con insomnio psicofisiológico. Si se comparan los nuevos hipnóticos, se puede observar que la zopiclona y el zolpidem se conocen hace más de 10 años, mientras que el zaleplón es más reciente.

El zolpidem es una imidazopiridina sintetizada en 1980 que actúa sobre el complejo receptor GABA A, acoplándose a la subunidad $\alpha 1$ de este complejo ionóforo. Tiene una afinidad bastante selectiva sobre los receptores $\omega 1$, por lo que posee mejor actividad hipnótica y menos efectos colaterales que las BZD. El zaleplón (pirazolopirimidina) es un hipnótico de reciente aparición, también con afinidad selectiva por el receptor $\omega 1$. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) como hipnótico en 1999. Presenta como características importantes un rápido inicio del sueño y la preservación de la actividad psicomotora al día siguiente, debido fundamentalmente a su corta semivida plasmática. La zopiclona es una molécula perteneciente a la familia de las ciclopirrolonas con cualidades parecidas al zaleplón. Tanto el zaleplón como el zolpidem pueden indicarse como hipnótico de elección para la inducción del sueño, mientras que la zopiclona puede ser útil en el insomnio de mantenimiento. Tanto unos como otros pueden ser prescritos como alternativa a las clásicas benzodiacepinas, con indicaciones y medidas de seguridad similares¹⁷ en los pacientes con insomnio y dolor crónico.

En general los hipnóticos no benzodiacepínicos respetan más la arquitectura del sueño que las BZD, y tienen menos efectos colaterales. La molécula más estudiada es el zolpidem, debido a que lleva más tiempo

en el mercado y a que la zopiclona no se comercializa en EE.UU. Así, hay estudios que avalan un efecto mantenido en tratamientos a largo plazo¹². Los efectos adversos son raros, pero debido a su uso muy extendido se encuentran con frecuencia en la literatura¹⁴: cefalea, mareo, confusión, algún caso de reacción psicótica, episodios de sonambulismo y trastorno de conducta alimentaria nocturna, etc. En el caso de la zopiclona, el efecto secundario más frecuente es una sensación de sabor metálico. En la tabla 4 se pueden comparar algunas características y propiedades de la BZD más usada como hipnótico, el triazolam, con los hipnóticos no BZD.

Por otro lado, cada vez son más los trabajos que evalúan el uso a demanda o intermitente de los hipnóticos en pacientes con insomnio crónico, como una forma de mantener la eficacia con el tiempo y disminuir los efectos secundarios de su toma crónica¹¹.

CONCLUSIÓN

El uso de los hipnóticos en los pacientes con dolor crónico se debe enmarcar en una estrategia global de tratamiento. Además de una anamnesis minuciosa, hay que identificar y tratar adecuadamente aquellos síntomas o entidades que pueden agravar el insomnio y el dolor. Se deben evitar conductas prescriptoras automáticas de analgésicos o hipnóticos. Hay que valorar la historia y evolución del problema, factores precipitantes y de mantenimiento del insomnio, y la situación psicológica del paciente. Es muy importante tanto por la vertiente del tratamiento del dolor como del insomnio generar una buena relación médico-paciente. Siempre hay que revisar las creencias y actitudes del paciente respecto al sueño e incidir en medidas de higiene del sueño y cognitivoconductuales; muchas veces debido al presupuesto del insomnio como secundario al dolor, se olvida que la base del tratamiento del insomnio son las medidas de higiene del sueño y cognitivoconductuales². Finalmente, un seguimiento cercano y adecuado del tratamiento sobre la base de una buena empatía entre paciente y terapeuta va a favorecer la respuesta al tratamiento y la adhesión del paciente al mismo.

El manejo del insomnio crónico es ya en sí mismo un reto para el clínico, si además se enmarca en el contexto de un paciente con dolor crónico, la dificultad y dedicación al paciente aumentan considerablemente. Los beneficios que se pueden derivar para mejorar la calidad de vida del paciente merecen todo el esfuerzo posible por parte de quienes nos dedicamos a su cuidado.

Tabla 4. Hipnóticos de tercera generación frente a triazolam

	Triazolam	Zolpidem	Zopiclona	Zaleplón
Efectos secundarios	+++	+	++	+
Abstinencia	++	—	+	—
Dependencia	+++	—	+	—
Tolerancia	+++	—	+	—
Insomnio de rebote	++	—	+	—
Somnolencia diurna	++	—	+	—
Apareció en	1960	1980	1980	1998
Depresión respiratoria	+	—	—	—
Potencial suicida	+	—	—	—
Alteraciones de memoria	+	—	—	—
Aprobado por la FDA	Sí	Sí	No	Sí
Vida media	2,1 a 6 h	1,5 a 2,4 h	3 a 5 h	1 h
Efectos psicomotores	+	—	—	—
Efectos miorelajantes	+	—	—	—
Despertares nocturnos	Sí	No	No	Sí
TTS	Normal	Normal	Normal	Menor
Depresión	+	—	—	—

Adenda

Durante la preparación de este artículo, en 2005, la Food and Drug Administration ha aprobado en EE.UU. dos nuevas moléculas para el tratamiento del insomnio. Una de ellas es la eszopiclona, aceptada para el insomnio de mantenimiento y para tratamientos a largo plazo. La otra sustancia, ramelteon, abre una nueva vía terapéutica en la medicina del sueño, al actuar como agonista de los receptores tipo 1 de la melatonina (MT 1). Otros hipnóticos que están en fases muy avanzadas de su investigación clínica, y que en los próximos años podrán aumentar el arsenal terapéutico contra el insomnio, son el gaboxadol y el indiplon, que actúan sobre el receptor GABA-A, y la eplivanserina, que actúa como antagonista de los receptores 5HT2A/C. También se están investigando las ventajas de formas de liberación retardada de moléculas como el zolpidem o el zaleplón.

BIBLIOGRAFÍA

- Lavigne GJ. Pain and insomnia. *INSOM* 2003-2004;1:13-7.
- Stiefel F, Stagno D. Management of insomnia in patients with chronic pain conditions. *CNS Drugs* 2004; 18:285-96.
- Brousseau M, Mayer P, Lavigne GJ. Physiologie et manipulations expérimentales des interrelations entre la douleur et le sommeil. *Doul et Analg* 2003;2:79-87.
- Gerdle B, Bjork J, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol* 2004;31:1399-406.
- Wilson KG, Mikail SF, D'Eon JL, et al. Alternative diagnostic criteria for major depressive disorder in patients with chronic pain. *Pain* 2001;91:227-34.
- Sutton DA, Moldofsky H, Badley EM. Insomnia and health problems in Canadians. *Sleep* 2001;24:665-70.
- O'Dwyer E, Moir RA, Morgan B, Macmillan N, Ward J. Ethchlorvynol and paracetamol. A clinical evaluation of an hypnotic/analgesic combination. *Br J Clin Pract* 1964; 18:717-8.
- Shaw C. Treatment of insomnia complicated by pain using a choral hydrate paracetamol complex. *Br J Clin Pract* 1966;20:519-20.
- Dolezal T. Role of the GABA-ergic and adrenergic system in transmission and modulation of pain and possibilities of pharmacologic control. *Cesk Fysiol* 2001; 50:81-7.
- Dolezal T, Krsiak M. Augmentation of analgesic effect of ibuprofen by alprazolam in experimental model of pain. *Physiol Res* 2002;51:179-84.
- Estivill E, Bové A, García-Borreguero D, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest* 2003;23:351-85.
- Roehrs T, Roth T. Hypnotics: efficacy and adverse effects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. Filadelfia: WB Saunders Company 2000:414-8.
- Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press 1996.
- Landolt HP, Gillin JC. GABA A1a receptors. Involvement in sleep regulations and potential of selective agonists in the treatment of insomnia. *CNS Drugs* 2000;13:185-99.
- Díaz-Maroto S. Benzodiazepinas. Bases para su selección como hipnóticos y ansiolíticos. *Farmacía Clínica* 1998;15:96-108.
- McCracken LM, Iverson GL. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:392-6.
- Buclin T, Mazzocato C, Berney A, Stiefel F. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. IV. Other psychotropic agents. *Support Care Cancer* 2001;9:213-22.