

El insomnio y la ansiedad. Medidas terapéuticas y tratamiento farmacológico

JOSÉ ANTONIO LOZANO
Farmacéutico.



La falta de sueño o insomnio es un trastorno muy frecuente que obedece a causas diversas: estrés, factores ambientales, emocionales, etc.

Por su parte, la ansiedad es una angustia o estado de intranquilidad que suele acompañar a las enfermedades agudas. En el presente trabajo se analizan las características y los diferentes tipos de insomnio y ansiedad, así como las medidas terapéuticas generales y los tratamientos farmacológicos que están indicados para combatir dichos trastornos.

El insomnio consiste en la sensación subjetiva de no poder dormir cuando o cuanto se desea. Es el trastorno de sueño más frecuente y tiene muchas causas. La duración del insomnio es la guía más importante para su evaluación y tratamiento. El insomnio transitorio (no más de unas cuantas noches) o de poca duración (no más de 3 semanas) puede asociar-

se a una gran variedad de enfermedades.

Clases de insomnio

Insomnio de corta duración

Las causas más frecuentes son el estrés y las alteraciones ambientales, como un examen, la pérdida de un ser querido, una hospitalización y la presen-

cia de dolor. También puede ser inducido farmacológicamente por estimulantes (café, nicotina) o por la retirada de agentes depresores del sistema nervioso central (SNC): barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, etc.

Insomnio de larga duración

El insomnio crónico debe durar, por definición, al menos 3 semanas. En la mayoría de los casos, la cantidad

de sueño nocturno perdida es mínima, la somnolencia diurna es escasa y el rendimiento durante el día es normal. Varias son las causas posibles de este tipo de insomnio.

Insomnio asociado a trastornos psiquiátricos
El 30-60% de los pacientes con insomnio crónico tiene un trastorno psiquiátrico identificable, sobre todo depresión mental, trastorno de ansiedad y obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, personalidad límite (borderline), abuso de fármacos y alcohol, anorexia nerviosa o trastornos adaptativos, entre otros. Sin embargo, el insomnio no es en sí mismo un síntoma de enfermedad psiquiátrica. En la depresión, el patrón característico consiste en un sueño de inicio normal, pero con despertar precoz en la madrugada. Este patrón no es específico, ya que puede verse en otras enfermedades, como la anorexia nerviosa o durante la pérdida de peso.

Insomnio asociado a abuso de fármacos y otras sustancias
Entre el 10 y el 15% de los pacientes con insomnio crónico tienen problemas de abuso de alcohol u otros agentes sedantes. Aunque en principio el alcohol es inductor del sueño, puede producir insomnio como resultado de privación parcial durante la noche o de otros trastornos (gastritis, cefalea). No es acertado tratar con hipnóticos a los alcohólicos con insomnio, ya que ambas sustancias tienen tolerancia cruzada.

Insomnio condicionado y psicofisiológico

Factores psicológicos pueden contribuir o ser la causa esencial del insomnio. Las personas que sufren este proceso pueden entrar en un círculo en el que el intenso deseo de dormir les impide conseguirlo a pesar de intentarlo de múltiples maneras. Estas personas llegan a asociar la habitación o la rutina anterior al sueño con el insomnio, por lo que duermen mejor fuera de su entorno habitual. Su obsesión por el proceso puede hacer que disminuyan de manera exagerada actividades sociales, comidas o deportes por miedo a que les produzcan insomnio. Típicamente,

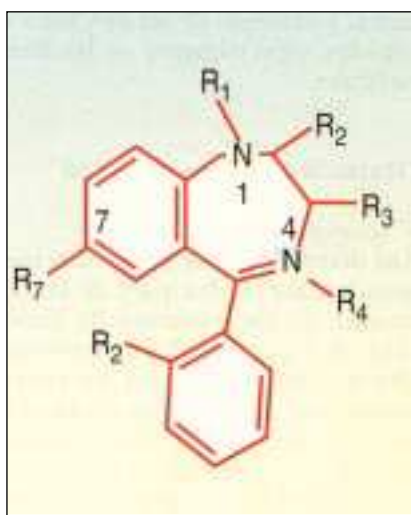


Fig. 1. Estructura general de las benzodiazepinas.

mente, estos pacientes refieren haber dormido 2-3 horas, menos que las determinadas en un estudio polisomnográfico simultáneo.

Enfermedades médicas (no psiquiátricas)

Enfermedades como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, el asma, el hipertiroidismo, las enfermedades reumáticas, la demencia, la enfermedad de Parkinson, el reflujo gastroesofágico o cualquier proceso que curse con dolor pueden asociarse al insomnio, ya sea por la enfermedad en sí o por su tratamiento (es el caso del propanolol en la hipertensión arterial, ya que es un agente estimulante).

Tratamiento del insomnio

Medidas terapéuticas generales

Van encaminadas a disminuir la ansiedad del paciente ante el problema y a instaurar hábitos de sueño o regulares. Incluyen una buena relación médico/paciente, un horario regular para acostarse y despertarse, evitar leer o permanecer en la cama si el sueño no ocurre antes de 30 minutos, ejercicio físico regular, psicoterapia y restricción del sueño (basta que el paciente se limite a dormir las horas que cree que duerme).

Disminuir el abuso de hipnóticos y alcohol es otro objetivo importante.

Tratamiento farmacológico

Lo trataremos conjuntamente con la ansiedad.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad son «combinaciones variadas de manifestaciones físicas y mentales de ansiedad no atribuibles a un peligro real, que se presentan en forma de crisis o como estado persistente». En la actualidad, se acepta que existe una ansiedad psicógena y una ansiedad endógena.

En realidad es posible establecer una gradación entre distintos estados de ánimo, cuyas diferencias, someramente, serían las siguientes:

- Inquietud. Equivale a un nerviosismo manifestado en forma psicomotora y a una sensación de inseguridad.
- Ansiedad. Predominan los componentes psíquicos con un sentimiento penoso de espera y de malestar interior.
- Angustia. Predominan los componentes somáticos con sensación de peligro, amenaza o incluso de muerte inminente, constricción física y opresión torácica.

Esta diferenciación, principalmente discutida entre ansiedad y angustia, se basa en viejos antecedentes, como los del psiquiatra francés Brissaud (1890), quien veía en la ansiedad un «fenómeno cerebral», y en la angustia un «fenómeno bulbar», y, como tal, no sólo menos intelectualizador, sino más ligado al sistema nervioso vegetativo. Asimismo, se puede decir que en tanto la ansiedad es un fenómeno fundamentalmente psíquico, la angustia presupone también la presencia de alteraciones somáticas. Sin embargo, en la clínica diaria resulta muchas veces difícil mantener estas distinciones y se habla indistintamente de ansiedad y de angustia.

Trastornos de pánico

(crisis de angustia, panic attack)
Se presentan de forma súbita o rápida, precedidos generalmente de un estado distímico o de inestabilidad, siendo la sensación de profundo malestar, de «morirse» o de «en-

loquecer». El paciente se siente preso de inseguridad, temor, miedo o pánico, como si fuera víctima de una amenaza que desconoce; se mueve y se lamenta con frecuencia. Si es de noche, salta de la cama y deambula por la habitación, pálido y sudoroso. Se queja de opresión precordial, de ahogo o de «falta de aire», llegando a veces a aparentar una «crisis asmátiforme»; está en estado taquicárdico, con palpitaciones, sensación de calor o de frío, etc. Otros síntomas posibles son: poliuria, sensación de opresión en faringe, tos, algias gástricas o intestinales, náuseas, vómitos, sequedad de boca, diarrea, etc. En el plano sensorial, puede referir trastornos visuales (como visión borrosa), zumbidos en los oídos, parestesias diversas, así como cefaleas y vértigos. Las crisis pueden durar 10-15 minutos y a veces hasta media hora, y terminan con el paciente «agotado» y con sensación de relativo bienestar. El temor a que tales crisis se repitan origina, a su vez, la llamada ansiedad anticipatoria.

Trastornos de ansiedad generalizada
El paciente, de forma lenta y progresiva o como continuación de una crisis de angustia, alcanza un grado de angustia que, con oscilaciones de intensidad y sintomatología, puede durar semanas o meses y, en ocasiones, de forma más o menos larvada, mantenerse durante años.

Los síntomas, predominantemente vegetativos, que se presentan con mayor frecuencia son: sudación, palpitaciones, taquicardia, sofocaciones, sensación de calor o frío, alteraciones de la presión arterial (generalmente, hipertensión), irritabilidad, ansiedad y preocupaciones, miedos injustificados, dificultad de concentración, insomnio con pesadillas nocturnas y sobresaltos, inquietud psicomotriz, temblores, tensiones y dolores musculares (cervicales, musculatura pélvica), fatiga, parestesias múltiples, cefaleas y sensaciones de «vacío en la cabeza», etc. Estos pacientes también pueden presentar alteraciones abdominales, como espasmos viscerales, diarreas y estreñimiento. La actividad sexual puede verse disminuida y el trazado electroencefalográfico convencional puede mostrar cierta desincronización, con disminución del

ritmo y aumento de voltajes bajos o rápidos, especialmente en las áreas centrales.

Tratamiento de la ansiedad

Psicoterapia

Las diversas formas de psicoterapia pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Así pues, podrán emplearse desde una psicoterapia de apoyo hasta una de tipo más profundo, pasando por las técnicas de relajación y las formas de terapia conductual, según la gravedad y las características del cuadro.

La gran mayoría de los medicamentos usados como hipnóticos o ansiolíticos son benzodiazepinas o medicamentos que actúan farmacológicamente como ellas

Terapias de orientación social

Pueden ser útiles en el sentido de analizar y modificar posibles situaciones en las que se encuentra inmerso el paciente, causante de un estrés continuado y justificante de la angustia. En ocasiones puede ser útil el replanteamiento de una situación familiar o laboral para iniciar una mejoría del trastorno.

Medidas higienicodietéticas

Es especialmente importante evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de alimentos excitantes que, sin ser causa del síndrome, pueden contribuir a mantenerlo o a agudizarlo. En tal sentido, debe aconsejarse suprimir estimulantes como el café. El tabaco no debe sobrepasar los límites habitualmente tolerados, suprimiéndose todo tipo de medicamentos con derivados amfetamínicos, así como todo tipo de

psicoanalépticos o de drogas psicodélicas, incluidas dentro del grupo de las llamadas «drogas menores». Asimismo, se regulará el plan de vida del paciente, incluidos el sueño y la vida sexual, evitándose cualquier forma de relación sexual que pueda ser causa de ansiedad (por ejemplo, la práctica del coitus interruptus).

Tratamiento farmacológico

El insomnio y los estados ansiosos se tratan con los ansiolíticos e hipnóticos.

Ansiolíticos e hipnóticos

No incluiremos en el tratamiento farmacológico ni los barbitúricos, ni el ansiolítico meprobamato, ni el hipnótico metacualona. El escaso margen de seguridad en caso de sobredosificación, el riesgo de abuso y adicción, el efecto depresor central y la eficacia general los convierten en alternativas menos deseables que las benzodiazepinas y otros medicamentos de los que trataremos a continuación.

La gran mayoría de los medicamentos usados como hipnóticos o ansiolíticos son benzodiazepinas o medicamentos que actúan farmacológicamente como ellas. Fármacos más recientes como la zopiclona o el zolpidem, que no son químicamente benzodiazepinas, deben su efecto a actuar sobre los mismos receptores celulares, por lo que son equiparables a ellas bajo el punto de vista terapéutico.

En general, podemos decir que en la práctica clínica diaria toda la acción hipnótica se ejerce en estos momentos a través de los receptores de las benzodiazepinas, y que lo mismo es cierto para la terapia ansiolítica si exceptuamos la buspirona, que parece actuar sobre los receptores de la serotonina y que proporciona la única alternativa realmente diferente (con sus ventajas e inconvenientes) a los tratamientos con benzodiazepinas.

Todas las benzodiazepinas tienen las mismas acciones farmacológicas (ansiolítica-hipnótica, relajante muscular y anticonvulsivante). Se han identificado tres tipos distintos de receptores de las benzodia-

Tabla 1. Clasificación de las benzodiazepinas

Principio activo	Vida media plasmática eficaz (horas)	Metabolitos activos a nivel hepático	Velocidad de absorción oral
Acción larga			
Flurazepam	51-100	Sí	Muy rápida
Clorazepato dipotásico	30-60	Sí	Rápida
Quazepam	25-41	Sí	Muy rápida
Diazepam	15-60	Sí	Muy rápida
Medazepam	26-53	Sí	Muy rápida
Halazepam	15-35	Sí	Lenta
Nitrazepam	25-30	No	Rápida
Clordiazepóxido	7-28	Sí	Lenta
Flunitrazepam	15-24	No	Muy rápida
Camazepam	21-22	Sí	Rápida
Clobazam	20	Sí	—
Bromazepam	8-19	Sí	Muy rápida
Pinazepam	15-17	Sí	Muy rápida
Acción corta			
Alprazolam	11-13	No	Muy rápida
Lorazepam	12	No	Lenta
Lormetazepam	10	—	Muy rápida
Oxazepam	7-10	No	Lenta
Clotiazepam	5-6	No	Muy rápida
Triazolam	2-4	No	Muy rápida
Midazolam	1-3	Sí	Muy rápida
Análogos			
Zopiclona	5-6	No	Muy rápida
Zolpidem	2-5	No	Muy rápida

zepinas y existen algunos medicamentos que tienen mayor afinidad para un tipo de receptores (el llamado w1). Esto parece cierto en el caso del zolpidem y es más discutible en el del quazepam, que se transforma en un metabolito activo carente de especificidad. Se ha especulado con que la selectividad hacia ciertos receptores podría resultar en medicamentos «especialmente hipnóticos» con menos efectos secundarios, pero no hay en estos momentos datos que permitan correlacionar la acción selectiva sobre receptores con diferencias terapéuticas.

Así pues, la acción ansiolítica y la hipnótica deben considerarse variaciones de intensidad de la misma acción farmacológica. Todas las benzodiazepinas son ansiolíticas a dosis bajas e hipnóticas a dosis altas. Las diferencias fundamentales entre ellas son de tipo farmacocinético.

Son las características farmacocinéticas las que determinan que unas benzodiazepinas estén etiquetadas como ansiolíticas y otras co-

mo hipnóticas. Todas pueden tener las dos aplicaciones, aunque es más sencillo usar como hipnóticas las benzodiazepinas «ansiolíticas» que a la inversa, no sólo por farmacocinética sino porque las presentaciones comerciales vienen ajustadas a dosis de hipnóticos, usualmente superiores a las necesarias para terapia de la ansiedad.

Benzodiazepinas

El clordiazepóxido fue el primer compuesto conocido del grupo de las benzodiazepinas, y fue obtenido de forma accidental en 1961. En poco tiempo, una vez detectada la actividad farmacológica de este compuesto, las benzodiazepinas pasaron a ser los fármacos más prescritos de las farmacoceas, siendo consumidas en España de forma cotidiana por un 10% del total de la población.

Todas las benzodiazepinas tienen un anillo heptagonal poco frecuente (anillo diazepínico), diferencián-

dose entre sí por los sustituyentes (fig. 1). La mayoría son 1,4 benzodiazepínico (con N en 1 y 4), aunque algunas tienen los N del anillo benzodiazepínico en 1 y 5 (clorazepam). Todas poseen sustituida la posición 7, generalmente con Cl (diazepam, flurazepam, clonazepam) o con NO₂ (diazepam, flunitrazepam, clonazepam). Además, pueden tener sustituyentes en 1 y 3; la introducción de anillos adicionales ha dado lugar a la aparición de series derivadas.

Los diversos sustituyentes inducen cambios relativos en el espectro farmacológico, en la potencia farmacológica para un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que condicionan la distribución del fármaco y la duración del efecto. Esta última circunstancia ha llevado a clasificar las benzodiazepinas en tres grupos diferentes: de acción corta, intermedia o larga. Aquí seguiremos la clasificación del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, que diferencia entre benzodiazepinas de acción corta o larga, según que la vida media sea inferior o superior a las 12 horas (tabla 1).

Características farmacocinéticas

Las benzodiazepinas, por su buena absorción, se administran generalmente por vía oral, aunque la velocidad de absorción depende de su liposolubilidad (entre 30 y 240 minutos). El equilibrio plasma-SNC se alcanza rápidamente por atravesar bien la BHE y por su suficiente liposolubilidad. Por vía intramuscular la absorción es irregular. En situaciones de emergencia (convulsiones) puede utilizarse la vía intravenosa.

Se unen en elevada proporción (90%, aproximadamente) al sitio II de la albúmina humana, pero su elevado volumen de distribución hace que su desplazamiento de las proteínas no tenga consecuencias prácticas salvo en situaciones especiales (insuficiencia renal y quemados).

El metabolismo de estos fármacos, a nivel microsomal hepático, es complejo. Generalmente se produce por oxidación, desalquilación e hidroxilación, y, en algunos derivados, por nitrorreducción, siendo después conjugadas con glucuróni-

co y sulfato, y posteriormente eliminadas por el riñón.

Las que tienen grupos OH son directamente conjugadas y eliminadas, siendo su vida media muy corta (derivados de corta duración o de vida media muy corta). A veces, los metabolitos hidroxilados y desalquilados son activos, algunos de ellos con vidas medias muy largas, superiores incluso a las del fármaco original.

Todas estas características son las que hacen diferenciar a las benzodiazepinas entre derivados de corta o larga duración. Por otro lado, dado que la velocidad de las reacciones oxidativas disminuyen con la edad, no es de extrañar que la acción de estos fármacos sea superior en personas ancianas y que en ellas sea más frecuente la aparición de somnolencia y de confusión.

Dado que la velocidad de las reacciones oxidativas disminuyen con la edad, no es de extrañar que la acción de las benzodiazepinas sea superior en personas ancianas y que en ellas sea más frecuente la aparición de somnolencia y de confusión

Efectos secundarios

Los efectos colaterales que se mencionan con mayor frecuencia al tomar benzodiazepinas comprenden somnolencia, fatiga y ataxia, así como trombosis venosa y flebitis en el sitio de la inyección. Otros efectos colaterales menos frecuentes comprenden visión borrosa, diplopia, nistagmo, urticaria y erupciones cutáneas, hipo, alteraciones de la salivación, neutropenia e ictericia. También se mencionaron reacciones paradójicas como estados de hiperexcitación aguda, ansiedad,

alucinaciones, espasticidad muscular aumentada, insomnio, furia y trastornos del sueño. Si ocurren estos problemas, hay que suspender la toma del fármaco. Dado que en la sangre materna y del cordón aparecen cantidades importantes de benzodiazepinas, no se recomiendan estos agentes para uso obstétrico. No se ha establecido que las benzodiazepinas sean inocuas en niños menores de 12 años.

Aunque se registraron casos de dependencia física y psicológica, la incidencia es relativamente rara si se dan las dosis recomendadas. Sin embargo, no se deben administrar estas drogas a pacientes con tendencias adictivas ni en los que son sospechosos de modificar la posología por propia iniciativa.

Las sobredosis agudas de benzodiazepinas son mucho menos peligrosas que las de barbitúricos u otros fármacos. Producen depresión del sistema nervioso central, que puede llegar a sueño prolongado e incluso al coma, pero que rara vez conduce a la muerte ya que los efectos cardiovasculares y depresores respiratorios son poco importantes. Además, la disponibilidad de un antagonista de benzodiazepinas (flumazenilo) permite contrarrestar fácilmente una sobredosis de estos fármacos. De hecho, en la práctica clínica se utiliza este compuesto para revertir la sedación de benzodiazepinas usadas en anestesia intravenosa.

Contraindicaciones e interacciones

Al margen de la existencia de pacientes alérgicos a benzodiazepinas, existen pocas contraindicaciones absolutas al uso de estos fármacos. No obstante, han de utilizarse con precaución en asmáticos, en pacientes con insuficiencia renal grave, apnea del sueño y embarazadas. Las interacciones más frecuentes son de carácter farmacodinámicas; sus efectos depresores se potencian con otros depresores tales como alcohol, barbitúricos, opiáceos, antihistamínicos, sedantes, ácido valproico, etc. A nivel farmacocinético, cimetidina, disulfiram y alcohol inhiben el metabolismo oxidativo, aunque no el de conjugación. Fenitoína, fenobarbital y rifampicina inducen el metabolismo de diazepam.

Otros ansiolíticos

Agonistas 5-HT_{1A}

Son agonistas parciales de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Se trata de la buspirona, gepirona e ipsapirona, que a nivel presináptico inhiben o disminuyen la actividad de neuronas serotoninérgicas centrales, mientras que a nivel postsináptico pueden actuar como agonistas o como antagonistas. El balance global entre estas acciones puede variar según la zona del sistema nervioso central.

En España disponemos de la buspirona. Su aplicación fundamental es la ansiedad generalizada. Con este fármaco se ha comprobado que con la reducción gradual de una benzodiazepina, en tratamiento conjunto con buspirona, se previene de forma eficaz el síndrome de abstinencia y la ansiedad de rebote original por la supresión de la benzodiazepina.

Los bloqueadores beta son útiles para controlar las manifestaciones somáticas adrenérgicas (palpitaciones, sudación, temblor, etc.) de la ansiedad

Bloqueadores de algún componente vegetativo

Este grupo incluye fármacos de naturaleza muy diversa, no sólo desde el punto de vista químico, sino también en cuanto a los aspectos farmacológicos. Todos ellos tienen en común la capacidad de ejercer una acción ansiolítica y sedante y de bloquear las manifestaciones de determinados componentes del sistema nervioso vegetativo.

Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO

Son útiles en trastornos ansiosos cuyo principal síntoma sean los ataques de pánico, en cuyo caso el

más utilizado es la imipramina. Igualmente se utilizan en cuadros obsesivocompulsivos, imipramina, fluoxetina o fluvoxamina, y en cuadros de estrés postraumático, imipramina y amitriptilina.

Antihistamínicos

De ellos se utilizan, además de doxilamina, que posee una importante acción hipnótica y como tal es empleado en el tratamiento del insomnio, hidroxizina, cuya acción es preferentemente ansiolítica. Estos fármacos, que no provocan adicción, se reservan a pacientes con insomnio transitorio.

Bloqueadores beta

Son útiles para controlar las manifestaciones somáticas adrenérgicas (palpitaciones, sudación, temblor, etc.) de la ansiedad. A veces se utilizan asociados a benzodiazepinas.

Otros hipnóticos

Análogos a las benzodiazepinas

Son los ya mencionados zopiclona y zolpidem. Químicamente no son benzodiazepinas, pero su efecto es debido a actuar sobre los mismos receptores celulares. El zolpidem es del grupo de las imidazopiridinas y la zopiclona del grupo de las ciclopirrolonas. Ambos actúan como agonistas de los receptores benzodiazepínicos de tipo BZ₁ u W-1, que forman parte del complejo supramolecular ionóforo de cloruros, integrado con el receptor del GABA.

Clometizol

Tiene propiedades ansiolíticas, hipnóticas y anticonvulsivante, utilizándose preferentemente en el delirium tremens y en el tratamiento de los síntomas de abstinencia alcohólica, en estados de agitación y confusión de ancianos, en fases de manía y en ciertos estados convulsivos. Es de acción corta, induce dependencia y su acción se potencia con otros depresores.

Antihistamínicos H₁

Se usan los que atraviesan bien la barrera hematoencefálica. Entre ellos, en el tratamiento a corto plazo del insomnio, se utiliza la difenhidramina. □