

EL EFECTO DEL ZOLPIDEM EN LOS PACIENTES CON INSOMNIO DE CORTA EVOLUCIÓN

J. Moisés Alvarez-Rueda *, Jesús Gutiérrez-Aguilar*¹, Juan Rosales*², Alejandro Díaz Martínez*. Bruno C. Lablache³

SUMMARY

The wake-sleep cycle disorders are considered as health problems in a high percentage of the population. Insomnia is the more frequent sleep disorder usually observed by the general practitioner, since it is accepted that its prevalence in the community is approximately 33%. Insomnia and the associated daytime fatigue also provoke discomforts that frequently are clinically meaningful because they are associated to drowsiness, anxiety, and lack of concentration and memory. These disorders induce social and occupational deterioration or alterations in other important areas of the daily activity of the individuals. The initial therapeutic approximation to the patient with insomnia should be that of continually motivating him to acquire good sleep habits. Unfortunately, in some patients having good hygienic sleep habits is not sufficient, therefore hypnotic drugs have to be prescribed during a short time in order to balance the dream/wake cycle. Benzodiazepines (BDZ) are among the available pharmacological agents usually prescribed. Unfortunately, when BDZ are administered, symptoms of tolerance or physical dependency may appear. Recently, other compounds were synthesized, such as zolpidem (ZPM), an sleep inductor with a novel structure and a particular neuropharmacological profile. This work was designed to show the clinical characteristics of ZPM, and compare them with those of a BDZ, the flunitrazepam (FNZ), in a group of patients with insomnia. This multicentric study includes 100 ambulatory patients between 18 and 65 years, with a clinical diagnosis of primary insomnia. The evaluation of the treatment was accomplished through the application of Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (QSEL), and the St. Mary's Hospital Evaluation Questionnaire (SQSMH). Additionally, a Clinical Global Impression Scale (CGIS) and the evaluation of the safety profile of drugs were included. The obtained variables were analyzed by using a two ways analysis of variance and a significant difference was observed with a $p < 0.05$ level. The compared groups did not show any statistical differences. Within the QSEL, the identified factors: get to sleep (GTS) quality of sleep (QOS), awake from sleep (AFS) and behavior from waking (BFW) showed a reduction in the mean values with respect to the initial values in both ZPM (differences of -135.42; -98.40; -48.48; -47.86) and FNZ (-123.04; -91.42; -69.94; -76.60). In the SQSMH the identified factors: sleep latency (SL), total sleep duration (TSD), sleep quality (SQ) and satisfactory sleep (SS) were also modified after treatment. SL decreased with ZPM (-1:24 h) and FNZ (-1:26 h); TSD increased with respect to the initial values with ZPM (2:21 h) and

FNZ (2:12 h), the SQ also increased with ZPM (2:25 h) and FNZ (2:13 h). The SS was evaluated by the percentage of patients reporting morning alertness and full alertness, specially with ZPM (62% vs 36% with FNZ). Thirty two collateral events were reported with ZPM, and 43 with FNZ. The drowsiness and the dizziness were the most frequent collateral events with FNZ (33 vs 13 with ZPM). The intensity of all collateral events was from mild to moderate. No patient required any change of medication during the study due to any serious collateral events. Insomnia and the associated daytime fatigue provoke discomfort that is frequently clinically meaningful because of being associated to drowsiness, anxiety, and to concentration and memory problems. These disorders induce social and occupational deterioration and alterations of other important areas of the individual's daily activity. Hypnotic drugs and inductors of sleep are the most frequent treatments prescribed for managing insomnia, therefore it is important to evaluate the impact they have on the quality and quantity of sleep and on daytime performance. In the present study validated instruments were applied for the clinical evaluation of the safety and efficiency profile of hypnotic drugs, such as ZPM, a non BDZ drug, and the FNZ, a derivative of BDZ, on insomnia, in a population of adult youths. In the SEQL the studied factors showed an important decrease with respect to pre-drug values. The patients included in the study reported difficulty for going to sleep, a poor sleep quality, difficult awakening and morning drowsiness, whereas in the post drug period they changed to easy sleep, an improvement in the quality of sleep and an ostensible decrease in their difficult awakening and in their morning drowsiness. In the SMHSQ the effect of ZPM and FNZ in the studied factors was observed: both treatments decrease SL, increase TSD, SQ and SS, with the advantage of ZPM in the quality of awakening and diurnal performance. No differences were found between groups in the CGIS. Data showed that both treatments significantly reduced insomnia. The therapeutic dose of ZPM used in this study did not provoke morning drowsiness nor daytime alterations, which are clearly observed with FNZ. It is important to notice that one of the more frequently observed collateral effects following hypnotic treatment is the impact on daytime performance, due to drowsiness. In this study drowsiness was twice as frequent with FNZ than with ZPM. It may be concluded that ZPM and FNZ are adequate for the therapeutic management of sleep dysfunction, although ZPM seems to be a more selective hypnotic agent with less collateral events related to the CNS. ZPM is one of the more extensively used hypnotic agents in clinical studies as well as in the daily practice. Other aspects, such as rebound

*Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-173. Coyoacán. México 04510, D.F. Email: moiar@servidor.unam.mx. ¹Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez". SS. ²Clínica "San Rafael". ³Dirección Médica de América Latina. Sanofi-Synthelabo.

Recibido primera versión: 31 de marzo de 2000.

Recibido segunda versión: 20 de julio de 2000.

Recibido tercera versión: 15 de enero de 2001.

Aceptado: 17 de enero de 2001.

insomnia, tolerance effects or withdrawal syndrome were not followed up in this study, therefore further studies are needed, but the comparison between ZPM and a classic hypnotic drug, suggests that ZPM offers several benefits, particularly with respect to the pharmaco-clinical profile of security.

Key words: Sleep, sleep disorders, treatment, pharmacology, benzodiazepines.

RESUMEN

Las alteraciones del sueño se consideran como un problema de salud en un alto porcentaje de la población y el insomnio es una de las alteraciones del sueño a las cuales se enfrenta comúnmente el médico general, ya que su prevalencia en la comunidad es aproximadamente de 33%; además, el insomnio puede provocar fatiga diurna y relacionarse con somnolencia, ansiedad y problemas de concentración y memoria, que pueden inducir deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad cotidiana de los individuos. El abordaje terapéutico inicial es motivar a estos pacientes a que tengan hábitos higiénicos de sueño, pero cuando esta terapia no es suficiente se utilizan fármacos hipnóticos, como las benzodiazepinas (BDZ), que desafortunadamente, pueden causar tolerancia o dependencia física. Recientemente, se sintetizaron otros compuestos, como el zolpidem (ZPM), un inductor del sueño que tiene un perfil neurofarmacológico particular. Este trabajo tiene el propósito de evaluar los efectos clínicos del ZPM, y compararlos con los de la BDZ flunitrazepam (FNZ) en un grupo de pacientes con insomnio. En un estudio multicéntrico se incluyeron 100 pacientes ambulatorios, entre los 18 y los 65 años de edad, con el diagnóstico clínico de insomnio psicofisiológico de corta evolución. La evaluación del tratamiento se hizo mediante el Cuestionario de Evaluación del Sueño, de Leeds (CESL), el Cuestionario de Sueño, del Hospital St. Mary (CSHSM), la Escala de Impresión Clínica Global (EICG) y la evaluación del perfil de seguridad clínica de los medicamentos utilizados. Las variables obtenidas se analizaron con un análisis de varianza (ANOVA) de dos direcciones, y se utilizó un nivel de significancia de $p < 0.05$. Ninguna de las comparaciones entre los fármacos estudiados mostró diferencias estadísticamente significativas. En el CESL, los factores: facilidad para dormir (FPD), calidad de sueño (CS), despertar después del sueño (DDS) y conducta después de despertar (CDD) se redujeron después del tratamiento respecto de los valores basales, tanto con el ZPM (diferencias de -135.42; -98.40; -48.48; -47.86), como con el FNZ (-123.04; -91.42; -69.94; -76.60). En el CSHSM se identificaron los factores: latencia al sueño (LS), duración total de sueño (DTS), calidad de sueño (CS) y sueño satisfactorio (SS), los cuales también se modificaron con el tratamiento farmacológico. La LS disminuyó con el ZPM (-1:24 h) y con el FNZ (-1:26 h); la DTS aumentó con el ZPM (2:21 h) y con el FNZ (2:12 h), respecto de su valor basal; la CS también aumentó con el ZPM (2:25 h) y con el FNZ (2:13 h). El SS se evaluó por el porcentaje de pacientes que experimentó un estado de alerta y de alerta total por la mañana, especialmente con el ZPM (62%) comparado con el FNZ (36%). Se presentaron 32 efectos colaterales con el ZPM, y 43 con FNZ. La somnolencia y el mareo fueron más frecuentes con el FNZ (33) que con el ZPM (13). A ningún paciente se le tuvo que cambiar la medicación debido a algún efecto colateral serio. El insomnio es uno de los trastornos de sueño más frecuentes en nuestro medio; su sintomatología puede inducir deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad cotidiana de los individuos. Los hipnóticos son los medicamentos que más se emplean para tratar el insomnio, por lo que debe evaluarse su impacto sobre la calidad, la cantidad de sueño y el desempeño diurno del paciente. En el presente estudio se aplicaron instrumentos que permiten hacer una evaluación clínica del perfil de eficacia y seguridad del ZPM

y del FNZ, sobre el insomnio de una población de adultos jóvenes. En el CESL, los factores estudiados mostraron una importante disminución respecto a los valores obtenidos antes del tratamiento. Los pacientes ingresaron al estudio por su dificultad para dormir, su mala calidad de sueño, su dificultad para despertarse y su somnolencia matutina. Después del tratamiento les fue más fácil dormir, mejoró la calidad de su sueño, disminuyó ostensiblemente su dificultad para despertarse y su somnolencia matutina. En el CSHSM también se observó el efecto del ZPM y del FNZ en los factores estudiados, observándose que ambos tratamientos disminuyen la LS, aumentan la DTS, la CS y el SS, con una discreta ventaja del ZPM sobre la calidad del despertar y del funcionamiento diurno. Los resultados de la EICG fueron similares con ambos fármacos estudiados. Los resultados de este estudio muestran que la severidad del insomnio disminuyó mucho con ambos tratamientos, destacando que las dosis terapéuticas de ZPM no provocaron somnolencia matutina detectable, que es el síntoma colateral que más se observa con los hipnóticos y que afecta negativamente el desempeño diurno del sujeto por sentirse somnoliento. Este problema colateral fue dos veces más frecuente en los pacientes que tomaron FNZ. En este estudio, tanto el ZPM como el FNZ, tuvieron un efecto terapéutico sobre el insomnio primario, si bien resalta la acción hipnótica selectiva de ZPM, que produjo menos efectos colaterales a nivel del SNC. El ZPM es un inductor de sueño que se utiliza mucho en la actualidad. Se ha evaluado ampliamente en estudios clínicos y en la práctica médica diaria. El diseño de este estudio no permitió observar los efectos diferenciales entre el ZPM y el FNZ en relación con el insomnio de rebote, los efectos de la tolerancia farmacológica o de la dependencia fisiológica, lo cual es importante conocer en nuestro medio; pero al comparar el ZPM con un hipnótico tradicional se observó que el ZPM produce diversos beneficios, en particular por su perfil clínico-farmacológico de seguridad.

Palabras clave: Sueño, trastornos del sueño, tratamiento, farmacología, benzodiazepinas.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que las alteraciones del ciclo vigilia-sueño son problemas de salud en un alto porcentaje de la población. Su frecuencia aumenta continuamente, sobre todo en las poblaciones urbanas, por las constantes situaciones de tensión (4,5). El insomnio es uno de los problemas de salud a los cuales se enfrenta comúnmente el médico general (48). Sus características esenciales son: dificultad para iniciar o mantener el sueño o no obtener un sueño “reparador”, lo cual se reporta clínicamente como la incomodidad o la dificultad para mantenerse alerta durante el día. Se considera que el insomnio es un problema importante de salud ya que su prevalencia en la comunidad es de aproximadamente 33%, lo cual hace que sea el problema de sueño más común y más reconocido en la práctica médica. Esta patología puede tener un efecto muy importante sobre la calidad de vida del paciente. Incluso, en ocasiones, su naturaleza subjetiva hace difícil reconocerlo como síntoma, pero es una queja común de los pacientes que sufren otro proble-

mas clínicos, en los que se incluyen los trastornos psiquiátricos, las alteraciones relacionadas con la edad o con el dolor crónico y los trastornos relacionados con las actividades laborales (4,5,17). El insomnio y la resultante fatiga diurna provocan frecuentemente un malestar clínicamente significativo porque produce somnolencia, ansiedad y problemas de concentración y memoria. Estos trastornos inducen deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad cotidiana de los individuos (5,17,19,48,52).

Las investigaciones recientes han hecho notar la importancia del insomnio como problema de salud por su impacto en la vida diaria del paciente (48,53), por lo que el objetivo principal de los diferentes estudios es mejorar los criterios diagnósticos y ofrecer un tratamiento adecuado para esta enfermedad (19). Es importante determinar los factores que contribuyen al insomnio para decidir la estrategia terapéutica. El acercamiento terapéutico inicial al paciente con insomnio puede ser motivarlo continuamente a que desarrolle buenos hábitos de sueño (21), pero cuando esto no se puede lograr o esta estrategia no funciona, es necesario utilizar fármacos hipnóticos durante poco tiempo para mejorar los síntomas causados por la alteración en el equilibrio sueño/vigilia y del propio trastorno (16,20).

Entre los agentes farmacológicos disponibles están las benzodiazepinas (BDZ), en particular las de vida media corta o intermedia, como el flunitrazepam, que tiene una vida media de eliminación de 15 ± 5 h (16). Desafortunadamente, cuando se prescriben las BDZ se pueden presentar fenómenos de tolerancia o de dependencia física. Recientemente se sintetizaron otros compuestos, como el zolpidem (ZPM), que es una molécula nueva cuyo nombre químico es N, N, 6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazol 1,2-alpiridin-3-acetamida, perteneciente al grupo de las imidazopiridinas, que están relacionadas con el grupo de las imidazodiazepinas. Esta relación no es estructural, ya que el ZPM es un inductor del sueño que tiene una estructura novedosa y un perfil neurofarmacológico particular (2,22). Su mecanismo de acción está determinado por una potenciación de la actividad del neurotransmisor ácido gamma-amino butírico (GABA) por unión a los receptores de las BDZ de tipo 1 (27,30). Estos receptores también se conocen como receptores omega (ω). Los receptores a las BDZ están acoplados al receptor GABA de tipo A. El receptor GABA-B parece estar más directamente acoplado a las proteínas G, las cuales intervienen en los mecanismos de tolerancia y dependencia fisiológica (33,34). El ZPM actúa selectivamente sobre el receptor BDZ-1 u ω -1. Esta interacción explica en parte su acción hipnótica (3,28). Se sugiere que la baja propensión del ZPM para producir tolerancia farmacológica o dependencia fisiológica

gica (36,42), se debe a la selectividad del ZPM sobre el receptor y a su alta actividad intrínseca.

El ZPM está indicado para administrarse por corto plazo como tratamiento del insomnio (15). Es un compuesto con una vida media corta (2.4 hrs). Debido a sus características farmacocinéticas (16) se considera que el riesgo de producir efectos colaterales, como la somnolencia diurna, es menor con ZPM que con otros compuestos. Su perfil farmacocinético y el hecho de no tener metabolitos activos se relaciona favorablemente con la corta duración de su acción y la ausencia de efectos residuales (35). La actividad hipnótica del ZPM puede caracterizarse por el hecho de que mantiene o preserva la integridad de la arquitectura del sueño en los adultos jóvenes (AJ) y en los adultos mayores (AM) y tiene una baja incidencia de efectos colaterales, como la somnolencia diurna o los problemas de concentración y memoria (1,6,7,23,40).

En los diferentes estudios clínicos y en la experiencia cotidiana del médico en AJ y AM, en voluntarios y en pacientes, se han reportado varios de los aspectos de la farmacovigilancia, así como la evaluación a largo plazo de si el ZPM produce o no efectos colaterales (1,6,7,9,45,46,47). El ZPM es bien tolerado en AJ y en AM cuando se administra bajo condiciones clínicas adecuadas (diagnósticos acertados, dosis terapéuticas, monoterapia, etc), y sobre todo de acuerdo con las indicaciones recomendadas por el médico tratante (8). Los efectos colaterales reportados con ZPM están relacionados con su acción sobre el sistema nervioso central (SNC), pero frecuentemente pueden prevenirse si se respeta la prescripción y la posología recomendadas. La baja incidencia de problemas colaterales (1-2%) en los estudios de farmacovigilancia, en los estudios previos a su incorporación al mercado y en la consulta regular del médico, corroboran esta aseveración (15). En los estudios en los que se respetó la duración recomendada del tratamiento, la suspensión abrupta del fármaco no produjo ningún rebote clínicamente significativo del insomnio. En algunos casos de sobredosis aguda se confirmó su amplio índice terapéutico (15).

El riesgo de dependencia fisiológica del ZPM es mínimo cuando se administra durante el tiempo indicado y con la dosis recomendada. La experiencia acumulada sugiere que cuando se usa correctamente, el ZPM no produce tolerancia ni dependencia fisiológica en las poblaciones de bajo riesgo adictivo. En un estudio reciente se observó que los casos de adicción al ZPM en las poblaciones de alto riesgo adictivo fueron significativamente menos que los observados con las BDZ (15). Durante la reunión del Comité de Expertos en Dependencia de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud, llevada a cabo en Ginebra, Suiza, en

1994, se consideró que el ZPM presenta un mínimo riesgo de provocar dependencia, aunque deben tomarse precauciones cuando se administra a los pacientes que han sido dependientes de los sedantes hipnóticos o del alcohol, y a los que padecen de enfermedades psiquiátricas crónicas (incluyendo disforia crónica, distimia y trastornos de personalidad). Se recomienda que estos pacientes permanezcan bajo estrecha supervisión médica cuando tomen ZPM o algún otro psicotrópico (54).

El presente trabajo se diseñó con el propósito de evaluar los efectos terapéuticos del ZPM en un grupo de pacientes con insomnio, y compararlos con una BDZ, el flunitrazepam (FNZ).

MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio, de grupos paralelos, se incluyeron 100 pacientes ambulatorios de ambos sexos de 18 a 65 años, con diagnóstico clínico de insomnio psicofisiológico de corta evo-

lución o insomnio primario (5). Los pacientes tenían que presentar por lo menos dos de los siguientes cuatro criterios: latencia del sueño > de 30 min; duración de sueño total < de 6 h 30 min; despertar más de 3 veces por la noche durante más de 3 min cada vez; permanecer despierto más de 20 min cada vez (5). A los pacientes se les dio una explicación detallada del estudio y todos firmaron su consentimiento informado. El 50% de los pacientes se asignó al grupo de ZPM (50 pacientes de 34.04 ± 11.49 años en promedio), y el otro 50% al grupo de FNZ (50 pacientes de 35.49 ± 10.93 años en promedio) (cuadro 1).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y se desarrolló bajo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, de acuerdo con la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud de México. Consistió en dos fases: un período pretratamiento o semana de lavado (placebo) y un período de tratamiento de 14 días en el que los pacientes recibieron 10 mg/día de ZPM, o 1 mg/día de FNZ. A todos los sujetos se les instruyó para que tomaran el

CUADRO 1
Variables clínicas determinadas al principio del estudio

VARIABLE	ZOLPIDEM N = 50	FLUNITRAZEPAM N = 50
SEXO:		
HOMBRES. Número (%)	28 (56%)	26 (52%)
MUJERES. Número (%)	22 (44%)	24 (48%)
EDAD (años) (promedio \pm desviación estandar)	34.04 \pm 11.49	35.49 \pm 10.93
PESO (kg) (promedio \pm desviación estandar)	67.76 \pm 10.35	66.58 \pm 10.80
TALLA (cm) (promedio \pm desviación estandar)	167.48 \pm 8.88	166.22 \pm 9.70
PRESION ARTERIAL: (promedio \pm desviación estandar)		
SISTOLICA (mmHg)	116.48 \pm 8.73	117.10 \pm 8.40
DIASTOLICA (mmHg)	76.64 \pm 5.33	74.70 \pm 5.93
FRECUENCIA CARDIACA (latidos/min). (promedio \pm desviación estandar)	74.30 \pm 5.18	74.00 \pm 5.26
ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON (puntajes) (promedio \pm desviación estandar)	10.46 \pm 3.49	11.12 \pm 3.89
PRIMER EPISODIO DE INSOMNIO Número de pacientes (%)	42 (84%)	35 (70%)
DURACION DE LA ENFERMEDAD (días) (promedio \pm desviación estandar)	31.07 \pm 23.66	39.56 \pm 61.81
EPISODIOS PREVIOS (número) (promedio \pm desviación estandar)	4.13 \pm 3.68	2.73 \pm 1.22
DURACION DEL EPISODIO ACTUAL (días) (promedio \pm desviación estandar)	28.30 \pm 19.43	29.04 \pm 19.61

medicamento correspondiente al acostarse. Los sujetos se evaluaron al ingresar al estudio (D-7), al empezar el período de tratamiento con el fármaco (D0), a los 7 (D7) y a los 14 (D14) días de iniciado éste. Se requirió una calificación menor o igual a 21 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión (HDRS). No se incluyeron los pacientes que hubieran padecido alguna enfermedad médica general, o alguna enfermedad quirúrgica, psiquiátrica o neurológica severa; tampoco los pacientes que estuvieran en un estado tal que, a juicio del investigador, impidiera su apego al tratamiento, ni aquellos que sufrieran de algún problema del sueño debido a algún trastorno físico o neuropsiquiátrico (5,48). Durante el estudio no se permitió que se le administrara ningún tratamiento psicotrópico adicional ni algún medicamento que potencialmente pudiera afectar el estado anímico o el sueño del paciente.

El tratamiento se evaluó mediante la aplicación de dos cuestionarios: el Cuestionario de Evaluación del Sueño, de Leeds (CESL), que incluye 10 preguntas que se contestan con una escala análoga visual y que, basándose en el análisis factorial reportado por Parrot y Hindmarch (38), se agruparon en los factores: facilidad para dormir (FPD), calidad de sueño (CS), despertar después del sueño (DDS) y su conducta después de despertar (CDD); y el Cuestionario de Sueño del Hospital St. Mary (CSHSM), el cual incluye 14 preguntas que fueron analizadas independientemente y en los factores: latencia al sueño (pregunta No. 14), cantidad de sueño o duración calculada del total del

sueño (DTS) (preguntas No. 2-3), la calidad del sueño (CS) (pregunta No. 7) y el sueño satisfactorio (SS) (pregunta No. 10) (24). Los sujetos respondieron estos cuestionarios los días D-7, D0, D7 y D14. También, se incluyó una Escala de Impresión Clínica Global (EICG) para ser contestada por el médico en los mismos intervalos de tiempo, y la evaluación del perfil de seguridad clínica de los medicamentos utilizados, la cual se efectuó por el reporte espontáneo y mediante un interrogatorio dirigido. En cada una de las citas se registraron los signos vitales y se practicó un examen clínico (cuadro 1).

Los datos obtenidos se analizaron por medio de un análisis de varianza de dos direcciones y se utilizó un nivel de significancia de $p \leq 0.05$. Las comparaciones intergrupales se hicieron entre la segunda (D0), la tercera (D7) y la última evaluación (D14). Las variables cuantitativas y las variables primarias y secundarias de eficacia se compararon utilizando como factores: el centro, el grupo de tratamiento y la interacción centro-tratamiento. Las pruebas sobre el efecto del tratamiento se basaron en resultados no ajustados, tal como lo propone Meier (29). Las comparaciones de las variables cualitativas, incluyendo las variables primarias y secundarias de eficacia, se efectuaron mediante la prueba exacta de Fisher, tanto en la visita D0, como en la visita D14. En todos los pacientes que tomaron por lo menos una dosis del medicamento que se estudiaba, se hizo la evaluación de seguridad.

CUADRO 2
Cuestionario de evaluación del sueño de leeds. Factores evaluados (promedio \pm desviación estandar)

FACTOR		ZOLPIDEM N = 50	FLUNITRAZEPAM N = 50
FPD (mm)	D0	186.40 \pm 74.56	168.71 \pm 86.81
	D14	50.98 \pm 42.45	45.10 \pm 41.18
	Diferencia	-135.42 \pm 103.66	-123.04 \pm 108.23
CS (mm)	D0	119.86 \pm 50.51	111.64 \pm 55.92
	D14	21.46 \pm 24.34	20.22 \pm 24.56
	Diferencia	-98.40 \pm 56.63	-91.42 \pm 59.72
DDS (mm)	D0	121.00 \pm 38.58	116.64 \pm 39.61
	D14	68.16 \pm 56.06	73.14 \pm 56.70
	Diferencia	-48.48 \pm 74.22	-47.86 \pm 68.49
CDD (mm)	D0	179.54 \pm 63.56	182.86 \pm 56.29
	D14	109.60 \pm 53.38	106.26 \pm 40.87
	Diferencia	-69.94 \pm 100.73	-76.60 \pm 84.32

FPD = Conseguir dormirse (suma de los reactivos 1a+1b+1c)

CS = Calidad de sueño (suma de los reactivos 2a+2b)

DDS = Despertar después del sueño (suma de los reactivos 3a+3b)

CDD = Conducta después de despertar (suma de los reactivos 4a+4b+4c)

CUADRO 3
Cuestionario de sueño del hospital St. Mary. Reactivos cuantitativos (promedio \pm desviación estandar)

Reactivo		ZOLPIDEM	FLUNITRAZEPAM
DURACION CALCULADA	D0	5:24 \pm 1:25	5:51 \pm 1:48
DEL TOTAL SUEÑO (h:min)	D14	7:49 \pm 0:56	8:04 \pm 1:09
(preguntas # 2-3)	Diferencia	2:25 \pm 1:28	2:13 \pm 1:26
DURACION TOTAL DEL	D0	5:21 \pm 1:23	5:50 \pm 1:45
SUEÑO (h:min)	D14	7:42 \pm 1:09	8:02 \pm 1:13
(pregunta # 7)	Diferencia	2:21 \pm 1:46	2:12 \pm 1:30
SUEÑO TOTAL DURANTE	D0	0:07 \pm 0:25	0:11 \pm 0:25
EL DIA (h:min)	D14	0:15 \pm 0:48	0:08 \pm 0:21
(pregunta # 8)	Diferencia	0:08 \pm 0:54	-0:03 \pm 0:30
LATENCIA AL SUEÑO (h:min)	D0	1:42 \pm 1:04	1:45 \pm 1:15
(pregunta # 14)	D14	0:18 \pm 0:16	0:20 \pm 0:26
	Diferencia	-1:24 \pm 1:05	-1:26 \pm 1:20

RESULTADOS

En el CESL (cuadro 2), en el factor FPD se observó una reducción en el valor promedio de -135.42 mm con ZPM y de -123.04 mm con FNZ. En el factor CS se observó una diferencia postratamiento de -98.40 mm con ZPM y de -91.42 mm con FNZ. También en los factores DDS y CDD se observó una reducción en el valor promedio con respecto al valor basal de -48.48 y de -69.94 con ZPM y de -47.86 y -76.60 con FNZ, respectivamente.

En el CSHSM (cuadro 3) la LS, después del tratamiento, disminuyó con ambos fármacos, siendo de -1.24 con ZPM y de -1.26 con FNZ. La DTS aumentó respecto al valor promedio basal en 2:21 h con ZPM y en 2:12 h con FNZ. La CS también aumentó en 2:25 h con ZPM y en 2:13 h con FNZ. El SS se evaluó por el porcentaje de pacientes que reportaron un estado de alerta o alerta total por la mañana (pregunta No. 10), siendo el 62% de pacientes para el grupo de ZPM y el 36% para el grupo de FNZ.

Las frecuencias de respuesta de los reactivos cualitativos del CSHSM se observan en la cuadro No. 4. En todos los reactivos se presentó una disminución importante de la intensidad de los síntomas en comparación con la visita pretratamiento. Con ambos tratamientos se reportó un sueño más profundo (pregunta No. 5), disminución en el número de despertares (pregunta No. 6), un mejor sueño, que evolucionó de muy mal-mal a bien-muy bien (pregunta No. 9); mejoró la lucidez matutina y un alto porcentaje de pacientes reportó estar en estado de alerta y alerta total (pregunta No. 10), especialmente con el ZPM (62% vs 36% con FNZ); estuvieron más satisfechos con su manera de dormir (pregunta No. 11); disminuyó el número de quejas por su dificultad para despertar (pregunta No.12)

y tuvieron muy pocos problemas para despertar (pregunta No. 13).

En la EICG (cuadro 5) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados, en particular en las categorías de “severidad de la enfermedad” y “mejoría global”. Se debe hacer notar que con ambos tratamientos la evaluación del investigador consideró que el sueño de los pacientes, después del tratamiento farmacológico, fue normal o prácticamente normal en 96% de los sujetos que recibieron el ZPM y en 98% de los que recibieron FNZ (cuadro 5).

En la evaluación de la seguridad del tratamiento se reportaron 32 efectos colaterales con el ZPM y 43 con el FNZ (cuadro 6). La somnolencia y el mareo fueron los efectos más frecuentes con el FNZ ($N = 33$ vs $N = 13$ con ZPM). La cefalea se presentó en 8 de los sujetos que tomaban ZPM. Todos los efectos colaterales tuvieron una intensidad de leve a moderada y en ninguno de los pacientes se tuvo que cambiar la medicación estudiada debido a sus efectos colaterales. En las comparaciones reportadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados.

DISCUSIÓN

El insomnio (y la resultante fatiga diurna) es uno de los trastornos de sueño más frecuente en nuestro medio; puede asociarse con somnolencia, ansiedad y problemas de concentración y memoria. Estos síntomas inducen deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad cotidiana de los individuos. El abordaje terapéutico inicial debe estar encaminado a modificar los hábitos de sueño del paciente, lo que en ocasiones es difícil de cumplir, por lo que frecuentemente se

CUADRO 4
Cuestionario de sueño del hospital St. Mary. Reactivos cualitativos. Frecuencia (%)

REACTIVO	ZOLPIDEM		FLUNITRAZEPAM	
	D0	D14	D0	D14
El sueño fue (pregunta # 5):				
Muy ligero	13(26)	0(0)	12(24)	0(0)
Ligero	24(48)	1(2)	17(34)	1(2)
Medianamente ligero	4(8)	0(0)	6(12)	0(0)
Ligero promedio	5(10)	3(6)	6(12)	0(0)
Profundo promedio	0(0)	4(8)	3(6)	3(6)
Medianamente profundo	2(4)	2(4)	5(10)	4(8)
Profundo	2(4)	18(36)	1(2)	18(36)
Muy Profundo	0(0)	22(44)	0(0)	24(48)
Cuántas veces se despertó (pregunta # 6):				
Ninguna	9(18)	48(96)	11(22)	45(90)
Una vez	16(32)	1(2)	19(38)	4(8)
Dos veces	13(26)	0(0)	14(28)	0(0)
Tres veces	8(16)	1(2)	5(10)	1(2)
Cuatro veces	3(6)	0(0)	1(2)	0(0)
Cinco veces	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)
Cómo durmió anoche (pregunta # 9):				
Muy mal	14(28)	1(2)	17(34)	0(0)
Mal	25(50)	0(0)	18(36)	1(2)
Medianamente mal	5(10)	1(2)	5(10)	0(0)
Medianamente bien	3(6)	1(2)	4(8)	1(2)
Bien	2(4)	11(22)	5(10)	11(22)
Muy bien	1(2)	36(72)	1(2)	37(74)
Qué tan lúcido se sintió por la mañana (pregunta # 10):				
Muy somnoliento	4(8)	2(4)	2(4)	4(8)
Medio somnoliento	11(22)	5(10)	12(24)	7(14)
Ligeramente somnoliento	6(12)	2(4)	12(24)	10(20)
Medianamente lúcido	24(48)	10(20)	20(40)	11(22)
Alerta	4(8)	28(56)	4(8)	17(34)
Muy alerta	1(2)	3(6)	0(0)	1(2)
Qué tan satisfecho se sintió con su manera de dormir (pregunta # 11):				
Muy insatisfecho	25(50)	1(2)	22(44)	1(2)
Moderadamente insatisfecho	15(30)	2(4)	17(34)	2(4)
Ligeramente insatisfecho	7(14)	2(4)	3(6)	2(4)
Medianamente insatisfecho	3(6)	7(14)	6(12)	7(14)
Completamente satisfecho	0(0)	38(76)	2(4)	38(76)
Problemas para despertar (pregunta # 12):				
Si	15(30)	1(2)	9(18)	0(0)
Dificultad para despertar (pregunta # 13):				
Ninguna	8(16)	35(70)	6(12)	27(54)
Alguna	30(60)	11(22)	28(56)	16(32)
Mucha	11(22)	2(4)	16(32)	6(12)
Extremada	1(2)	2(4)	0(0)	1(2)

tienen que utilizar fármacos. Las BZD se usan como hipnóticos, pero en ocasiones pueden desarrollar tolerancia o dependencia. Otros compuestos considerados como inductores del sueño, de reciente introducción en la clínica, pueden tener un mejor efecto terapéutico. Si bien los hipnóticos o los inductores del sueño son los medicamentos más frecuentemente prescritos para manejar el insomnio, es importante evaluar el efecto que

éstos tienen sobre la calidad y la cantidad del sueño y el desempeño diurno del paciente.

En el presente estudio se aplicaron instrumentos validados (24,38) que permiten una evaluación clínica del perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos inductores del sueño, como el ZPM, un fármaco no-benzodiazepínico, y el FNZ, un derivado BDZ, sobre el insomnio, en una población de AJ. Las escalas sub-

CUADRO 5
Escala de impresión clínica global. Frecuencias pre y postratamiento. Frecuencia (%)

	ZOLPIDEM N=50 D0	FLUNITRAZEPAM N=50 D0
Notablemente enfermo	5(10)	6(12)
Moderadamente enfermo	29(58)	24(48)
Ligeramente enfermo	11(22)	15(30)
En el límite de la enfermedad	4(8)	2(4)
Normal (sin enfermedad)	0(0)	2(4)
No evaluable	1(2)	1(2)
	D14	D14
Enorme mejoría	35(70)	37(74)
Gran mejoría	8(16)	10(20)
Mínima mejoría	5(10)	2(4)
Sin cambio	0(0)	0(0)
Leve empeoramiento	0(0)	0(0)
No evaluable	2(4)	1(2)

jetivas de auto-evaluación tienen algunas limitaciones, pero los estudios como la polisomnografía o el registro de sueño de toda la noche, resultan costosos y poco prácticos en los pacientes ambulatorios, por lo que pue-

CUADRO 6
Efectos colaterales durante el tratamiento (ECDT) (número)

	ZOLPIDEM N=50	FLUNITRAZEPAM N=50
Somnolencia	11	24
Mareo	2	9
Cefalea	8	0
Ataxia	2	4
Alteración del gusto	3	0
Náusea	3	0
Disquinesia	0	2
Visión borrosa	2	0
Boca seca	0	1
Disfagia	0	1
Dolor de espalda	0	1
Fractura patológica	0	1
Palpitaciones	1	0
TOTAL ECDT	32	43

den utilizarse los métodos subjetivos, ya que permiten una valoración sensible y confiable de los síntomas que aquejan al paciente que padece de algún trastorno del sueño. Las comparaciones se hicieron entre D0, D7 y D14, y si bien en el D7 ya se observaban diferencias, se reportan las diferencias encontradas entre el D0 y el D14, que fue cuando se observó el máximo efecto. Cabe recordar que en ninguna de las comparaciones se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El CESL permite evaluar algunos factores del sueño como la FPD, la CS, su efecto sobre el alertamiento y la conducta matutina (DDS, CDD). Los hipnóticos mejoran el sueño (disminuyen los puntajes de FPD y CS) aunque en ocasiones no modifican el estado de alerta ni el desempeño matutino (DDS y CDD). En los cuatro factores considerados en este estudio se encontró una disminución importante de los valores promedio postratamiento (D7, D14) respecto a los valores pretratamiento (D0). Los pacientes ingresaron al estudio con dificultad para dormir, mala calidad de sueño, dificultad para despertarse y somnolencia matutina, todo lo cual se modificó después del tratamiento, cuando ya pudieron dormir, mejoró la calidad de su sueño, disminuyó ostensiblemente su dificultad para despertarse y su somnolencia matutina. Destacan las reducciones observadas en la FPD, en donde se presentaron diferencias entre el D0 y el D14, de -135.42 y -123.04 con ZPM y FNZ, respectivamente. En este estudio ambos fármacos mejoraron la calidad del sueño de los pacientes sin afectar su funcionamiento diurno. Estos datos concuerdan con los reportados en la bibliografía, en donde se destaca que las dosis terapéuticas de ZPM no provocan somnolencia matutina detectable, no tienen efectos sobre la ejecución de diversas pruebas psicomotoras y no producen alteraciones diurnas de memoria (10,11,13, 14,31,32, 40,49).

El CSHSM permite evaluar los factores LS, DTS, CS y SS para medir la eficiencia del sueño, y las variables: profundidad de sueño, número de despertares nocturnos y problemas para despertar, para medir el mantenimiento del sueño. En este estudio se observó que la eficiencia del sueño mejoró, ya que la LS disminuyó y las variables DTS, CS y SS aumentaron con el tratamiento farmacológico. La disminución en la latencia al sueño de más de 1 hora con ZPM y FNZ (cuadro 3), concuerda con otros informes en los que se compara al ZPM con otros hipnóticos (12,25,37,50). También fue importante observar el efecto del ZPM y del FNZ sobre la calidad global del sueño, sobre las variables: mantenimiento del sueño y calidad del despertar, con ventaja del ZPM en la evaluación del funcionamiento diurno. Los datos obtenidos muestran que

el sueño aumentó ostensiblemente en más de 2 horas (cuadro 3) con ambos fármacos estudiados. Este aumento en la duración total del sueño concuerda con otros estudios (9,26,44,51). Es más, en un estudio comparativo entre ZPM y placebo, en el que se utilizaron los cuestionarios de sueño y el registro polisomnográfico, se observó que el ZPM mejora la eficiencia del sueño (18).

Los resultados de la EICG concuerdan con ambos fármacos estudiados. La severidad de la sintomatología relacionada con el insomnio disminuyó de manera importante. En la evaluación pretratamiento se consideró que aproximadamente 90% de los sujetos estaba "enfermo" (cuadro 5), mientras que al final del estudio se reportó una "mejoría" en 95% de los casos (cuadro 5).

El perfil de seguridad del ZPM concuerda con los datos de la bibliografía (1,10,41,43,44). Destaca que uno de los efectos colaterales más importante de los hipnóticos, con impacto sobre el desempeño diurno, es la somnolencia (53). En este estudio se observó que esta somnolencia fue dos veces más frecuente con FNZ que con ZPM (cuadro 6), probablemente por la vida media de eliminación de uno y otro medicamento (16).

Los resultados de este estudio permiten considerar que el ZPM y el FNZ producen un efecto benéfico en el manejo terapéutico del insomnio primario, si bien resalta la acción hipnótica selectiva del ZPM, ya que se observaron menos efectos colaterales relacionados con el SNC. El ZPM es el inductor de sueño más utilizado en la actualidad. Se ha evaluado tanto en estudios clínicos como en la práctica médica diaria. Debido al diseño de este estudio no se pudieron observar efectos diferenciales entre el ZPM y el FNZ, en relación con el insomnio de rebote ni con los efectos de tolerancia farmacológica o de dependencia fisiológica, los cuales deben hacerse en nuestro medio, pero la comparación del ZPM con un hipnótico tradicional permite proponer que el ZPM ofrece diversos beneficios, en particular respecto al perfil clínico-farmacológico de seguridad.

REFERENCIAS

1. ALLAIN H, MONTI J: General safety profile of zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects. *Eur Psychiatry*, 12 (supl 2):21S-29S, 1997.
2. ALVAREZ-RUEDA JM, BARRERA-TENORIO E, PEREZ-RINCON H: Las imidazodiazepinas, antagonistas centrales de las benzodiazepinas. *Salud Mental*, 9(3):33-38, 1986.
3. ALVAREZ-RUEDA M, BLOIS R, MERICA H, GAILLARD J-M: Modificación de la densidad de los movimientos oculares rápidos bajo la administración de los agonistas y los antagonistas de los receptores a las benzodiazepinas. *Salud Mental*, 13(2):24-29, 1990.
4. ALVAREZ-RUEDA JM, PEREZ-FEIJOO JC, PEÑA-ORTEGA J, GUTIERREZ-AGUILAR J: Análisis factorial de un cuestionario de hábitos de sueño. *Salud Mental*, 19(1):6-13, 1996
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Sleep disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4ª edición. 551-607, Washington, 1994.
6. BENSIMON G, FORET J, WAROT D, LACOMBLEZ L, THIERCELIN JF, SIMON P: Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol*, 30(3):463-9, 1990.
7. BRUNNER DP, DIJK DJ, MUNCH M, BORBELY AA: Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. *Psychopharmacology*, 104(1):1-5, 1991.
8. DARCOURT G, PRINGUEY D, SALLIERE D, LAVOISY J: The safety and tolerability of zolpidem-an update. *J Psychopharmacol*, 13(1):81-93, 1999.
9. DECLERCK AC, RUWE F, O'HANLON JF, WAUQUIER A: Effects of zolpidem and flunitrazepam on nocturnal sleep of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacology*, 106(4):497-501, 1992.
10. DECLERCK AC, BISSERBE JC: Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *Eur Psychiatry*, 12(supl 1):15S-20S, 1997.
11. DUJARDIN K, GUIEU D, LECONTE-LAMBERT C, LECONTE P, BORDERIES P, DE LA GICLAIS B: Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions. A study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry*, 31(1):14-18, 1998.
12. EVANS SM, FUNDERBURK FR, GRIFFITHS RR: Zolpidem and triazolam in humans: behavioral and subjective effects and abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther*, 255(3):1246-55, 1990.
13. FAIRWEATHER DB, KERR JS, HINDMARCH I: The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 43(6):597-601, 1992.
14. GUIEU JD, DUJARDIN K, DERAMBURE P, BORDERIES P: Comparison of acute and residual effect on memory and attention of a single dose of zolpidem (10 mg) versus zopiclone, flunitrazepam and placebo. *Sleep Research*, 23, 1994.
15. HAJAK G, BANDELOW B: Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: A post-marketing surveillance of 16 944 cases. *Int Clin Psychopharmacol*, 13(4):157-167, 1998.
16. HOBBS WR, RALL TW, VERDOORN TA: Hypnotics and sedatives; ethanol. En: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ª edición. The McGraw-Hill Companies. International Edition. 361-396, 1996.
17. KAPLAN IH, SADOCK BJ, GREBB JA: Sueño normal y trastornos del sueño. En: Kaplan IH, Sadock BJ, Grebb JA (eds). *Sinópsis de Psiquiatría. Ciencias de la Conducta. Psiquiatría Clínica*. Editorial Médica Panamericana. 716-733, México, 1994.
18. KRYGER MH, STELJES D, POULIOT Z, NEUFELD H, ODYNSKI T: Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: Experience with zolpidem. *Sleep*, 14(5):399-407, 1991.
19. KRYGER M, LAUIE P, ROSEN R: Recognition and diagnosis of insomnia. *Sleep*, 22(supl 3):S421-6, 1999.
20. LADER M: Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology*, 108:248-55, 1992.
21. LANGER S, MENDELSON W, RICHARDSON G: Symptomatic treatment of insomnia. *Sleep*, 22(Supl 3):S437-45, 1999.
22. LANGTRY HD, BENFIELD P: Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 40(2):291-313, 1990.
23. LAVOISY J, ZIVKOVIC B, BENAVIDES J, PERRAULT

- GH, ROBERT P: Apport du zolpidem dans la prise en charge des troubles du sommeil. *Encephale*, 18(4):379-92, 1992.
24. LEIGH TJ, BIRD HA, HINDMARCH I, CONSTABLE PDL, WRIGHT V: Factor analysis of the St. Mary's Hospital sleep questionnaire. *Sleep*, 11:448-53, 1988.
 25. LUND R, RÜTHER E, WOBER W, HIPPIUS H: Effect of zolpidem (10 and 20 mg), lormetazepam, triazolam and placebo on night sleep and residual effects during the day. En: Sauvanet JP, Langer SZ, Morselli PL (eds.). *Imidazopyridines in Sleep Disorders*. Raven Press, 193-203, Nueva York, 1988.
 26. MAAREK L, CRAMER P, ATTALI P, COQUELIN JP, MORSELLI PL: The safety and efficacy of zolpidem in insomniacs patients: a long-term open study in general practice. *J Int Med Res*, 20(2):162-70, 1992.
 27. MASSOTTI M, SCHLICHTING JL, ANTONACCI MD, GIUSTI P, MEMO M, COSTA E, GUIDOTTI A: Gamma-aminobutyric acid-A receptor heterogeneity in rat central nervous system: studies with clonazepam and other benzodiazepine ligands. *J Pharmacol Exp Ther*, 256(3):1154-60, 1991.
 28. MATTILA MJ, NURMINEN ML, VAINIO P, VANAKOSKI J: Zolpidem 10 mg given at daytime is not antagonized by 300 mg caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 54(5):421-5, 1998.
 29. MEIER P: Statistical analysis of clinical trials. En: Shapiro SH, Louis TA (eds). *Clinical Trials: Issues and Appendices*. Marcel Dekker, 193-203, Nueva York, 1988.
 30. MEREU G, CARCANGIU G, CONCAS A, PASSINO N, BIGGIO G: Reduction of reticulata neuronal activity by zolpidem and alpidem, two imidazopyridines with high affinity for type I benzodiazepine receptors. *Eur J Pharmacol*, 179(3):339-45, 1990.
 31. GRIFFITHS RR: Zolpidem is differentiated from triazolam in humans using a three-response drug discrimination procedure. *Behav Pharmacol*, 9(7):545-59, 1998.
 32. MINTZER MZ, GRIFFITHS RR: Selective effects of zolpidem on human memory functions. *J Psychopharmacol*, 13(1):18-31, 1999.
 33. NESTLER EJ, AGHAJANIAN GK: Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278:58-63, 1997.
 34. O'BRIEN CP: Drug addiction and drug abuse. En: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ª edición. The McGraw-Hill Companies. International Edition, 557-577, 1996.
 35. PERRAULT G, MOREL E, SANGER DJ, ZIVKOVIC B: Differences in pharmacological profiles of a new generation of benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics. *Eur J Pharmacol*, 187(3):487-94, 1990.
 36. PERRAULT G, MOREL E, SANGER DJ, ZIVKOVIC B: Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther*, 263(1):298-303, 1992.
 37. PRAPLAN-PAHUD J, FORSTER A, GAMULIN Z, TASSONYI E, SAUVANET JP: Preoperative sedation before regional anaesthesia: comparison between zolpidem, midazolam and placebo. *Br J Anaesth*, 64(6):670-4, 1990.
 38. PARROT AC, HINDMARCH I: The Leeds sleep evaluation questionnaire in psychopharmacological investigation. A review. *Psychopharmacology*, 71:173-179, 1980.
 39. RESEARCH BIOCHEMICAL INTERNATIONAL: *Catalog/Handbook*. 412, 1996.
 40. ROTH T, PUECH AJ, PAIVA T: Zolpidem-place in therapy. *Zolpidem: an Update of its Pharmacological Properties and Therapeutic Place in the Management of Insomnia*. En: Freeman H, Puech AJ, Roth T (eds). Elsevier, 215-230, Paris, 1996.
 41. RUSH CR: Behavioral pharmacology of zolpidem relative to benzodiazepines: a review. *Pharmacol Biochem Behav*, 61(3):253-69, 1998.
 42. SANGER DJ, ZIVKOVIC B: Differential development of tolerance to the depressant effects of benzodiazepine and non-benzodiazepine agonists at the omega (β Z) modulatory sites of GABA-A receptors. *Neuropharmacology*, 31(7):693-700, 1992.
 43. SCHARF MB, MAYLEBEN DW, KAFFEMAN M, KRALL R, OCHS R: Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. *J Clin Psychiatry*, 52(2):77-83, 1991.
 44. SCHARF MB, ROTH T, VOGEL GW, WALSH J: A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J Clin Psychiatry*, 55(5):192-9, 1994.
 45. SCHLICH D, L'HERITIER C, COQUELIN JP, ATTALI P: Long-term treatment of insomnia with zolpidem: a multicentre general practitioner study of 107 patients. *J Int Med Res*, 19(3):271-9, 1991.
 46. SHAW SH, CURSON H, COQUELIN JP: A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in patients. *J Int Med Res*, 20(2):150-61, 1992.
 47. TERZANO MG, PARRINO I: Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. *Sleep*, 15(1):64-70, 1992.
 48. THORPY MJ (Chairman): *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic Classification Committee*. Rochester, American sleep disorders association, 1990.
 49. UNDEN M, ROTH SCHECHTER B: Next day effects after night time treatment with zolpidem: a review. *Eur Psychiatry*, 11(Supl 1):21S-30S, 1996.
 50. VERA F, LUNA-VILLEGAS G, FERNANDEZ-MAS R, NAVARRO JF, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Effect of the administration of gabaergic agonists of the GABA_A/BDZ receptor on sleep in human subjects. *Salud Mental*, 22(3):5-13, 1999.
 51. WALSH J, SCHWEITZER PK, SUGERMAN JL, MUEHLBACH MJ: Transient insomnia associated with a 3-hour phase advance of sleep time and treatment with zolpidem. *J Clin Psychopharmacol*, 10(3):184-9, 1990.
 52. WALSH J, USTUN B: Prevalence and health consequences of insomnia. *Sleep*, 22(Supl 3):S427-36, 1999.
 53. WARE J, WALSH J, SCHARF M, ROEHRS T, ROTH T, VOGEL G: Minimal rebound insomnia after treatment with 10-mg zolpidem. *Clinical Neuropharmacology*, 20(2):116-125, 1997.
 54. WHO: Expert Committee on Drug Dependence. Tech Report Sev, 856(I-IV) 1-17 (Geneva, Switzerland, September, 26-29, 1994).