

Tratamiento farmacológico del insomnio primario crónico: Análisis visual y espectral de los efectos del zolpidem sobre el electroencefalograma del sueño

Trabajos originales

Resumen

Se realizó un estudio doble-ciego y aleatorizado para determinar los efectos del zolpidem o un placebo sobre el sueño en dos grupos de pacientes con un diagnóstico de insomnio primario crónico. Además, se determinaron los efectos del zolpidem sobre la estructura del sueño utilizando el análisis espectral. El zolpidem fue administrado a la dosis diaria de 10 mg durante 15 noches. En comparación con el placebo, el zolpidem redujo la latencia para el inicio del sueño y el tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño, mientras que el tiempo total del sueño y su eficiencia se incrementaron. El análisis visual del sueño con ondas lentas (etapas 3 y 4) no mostró cambios significativos de los valores correspondientes a esta variable. El análisis espectral del electroencefalograma nocturno permitió observar que la densidad del espectro de potencia del sueño no-REM estuvo aumentada en forma significativa en la banda de frecuencia de 0.3-10 Hz en el grupo zolpidem durante las primeras dos horas del registro. Otras bandas de frecuencia en el rango delta mostraron pequeños cambios que no fueron significativos.

Palabras clave

Insomnio primario
Zolpidem
Análisis espectral
Actividad delta

Introducción

El sueño es un componente esencial de la conducta humana que puede ser afectado por factores fisiológicos y patológicos, incluyendo el envejecimiento, las enfermedades y ciertos fármacos. El insomnio se define como la imposibilidad de obtener la cantidad y calidad de sueño necesaria para el funcionamiento óptimo de la persona.

Summary

A double-blind trial was carried out to assess the effect of zolpidem or a placebo on sleep in two groups of insomniac patients with a diagnosis of moderate-to severe chronic primary insomnia. In addition, we determined the effect of zolpidem on sleep structure using spectral analysis. Zolpidem was given at a daily dose 10 mg for 15 nights. The hypnotic drug reduced sleep latency and waking time after sleep onset, and increased total sleep efficiency. Values corresponding to visually scored slow wave sleep (stage 3 and 4) showed no significant changes. All-nights spectral analysis of the EEG revealed that power density in NREM sleep was significantly increased in the low frequency band (0.3-1.0 Hz) in the zolpidem group during the first 2-h interval. Other frequency bands in the delta range showed slight changes that did not attain significance.

Key words

Primary insomnia
Zolpidem
Spectral analysis
Delta activity

Incidence del insomnio

¿Cuál es la incidencia del insomnio? El estudio sobre los Trastornos del Sueño realizado por la organización Gallup puso en evidencia que los trastornos del sueño son comunes en la comunidad¹. Al respecto, dicho estudio mostró que 65 millones de adultos que vivían en Estados Unidos tenían problemas con su sueño. De estos, 30-36% indicaron tener un

Autor

Jaime M. Monti

Médico
Ex Profesor Director de
Farmacología y Terapéutica
de la Facultad de Medicina.
Universidad de la República.
Especialista en Sueño.

Este trabajo obtuvo el Segundo Premio "Sociedad de Psiquiatría 2000", en diciembre de 2000.

Esta es una versión modificada en español del artículo publicado en la Revista Sleep Vol 23:8, 2000

insomnio durante el año de la encuesta. Uno de cada cuatro pacientes con insomnio señaló que el problema era crónico.

Coleman y col.² analizaron 5.000 registros polisomnográficos correspondientes a once clínicas especializadas en Medicina del Sueño. Las alteraciones del sueño se diagnosticaron de acuerdo al sistema nosológico de la Asociación de Centros para el Estudio de los Trastornos del Sueño³, y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III)⁴. El 26% de la muestra presentaba dificultad para iniciar y mantener el sueño (insomnio). Aproximadamente el 50% de estos pacientes tenía un diagnóstico de depresión mayor. Le seguía en frecuencia el insomnio psicofisiológico (15% de la muestra), denominado en la actualidad insomnio primario.

Recientemente, Buysse y col.⁵ investigaron las probables causas del insomnio en 216 pacientes, utilizando la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño⁶ y el DSM-IV (4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales)⁷.

Según la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño el diagnóstico más frecuente fue el de insomnio asociado a un trastorno del humor (32.3% de los casos), seguido por el insomnio psicofisiológico (12.5% de los pacientes). El diagnóstico más frecuente de acuerdo al DSM-IV fue el de insomnio relacionado a otro trastorno mental (44% de los casos), seguido por el insomnio primario (22.2% de los pacientes).

El insomnio primario

Dentro de las alteraciones del sueño se encuentran los trastornos primarios del sueño. La etiología de estos últimos no se relaciona con un trastorno psiquiátrico, una afección médica o la dependencia a fármacos, lo que lleva a sugerir que podría estar relacionada con alteraciones de los mecanismos que regulan el sueño y la vigilia, agravados con frecuencia por factores de condicionamiento.

Los trastornos primarios del sueño se dividen en disomnias (caracterizadas por producir somnolencia diurna excesiva o dificultad para iniciar y/o mantener el sueño), y parasomnias (caracterizadas por la presencia de conductas

anormales asociadas al sueño, tales como el sonambulismo o la somniloquia).

Dentro de las disomnias se encuentra el *insomnio primario*, cuya característica fundamental es la dificultad para iniciar y/o mantener el sueño y la sensación de haber tenido un sueño poco reparador durante un período no inferior a un mes (DSM-IV)⁷. El trastorno del sueño puede dar lugar a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro laboral, social o de otras áreas importantes de la actividad del paciente. El motivo habitual de consulta del paciente con un insomnio primario es la dificultad para conciliar el sueño y los despertares repetidos durante la noche. Con menor frecuencia el paciente señala tener un sueño poco reparador, es decir, inquieto y poco profundo. El insomnio primario se asocia habitualmente a un aumento del nivel de alerta fisiológico y psicológico durante la noche, junto a un condicionamiento negativo para dormir. La preocupación intensa y el malestar por la imposibilidad de dormir pueden generar un círculo vicioso, ya que cuanto más intenta dormir el paciente, más frustrado y molesto se encuentra, y menos duerme. En algunos casos, el paciente señala que duerme mejor fuera de su dormitorio y de su entorno habitual.

Es pertinente señalar que la duración del insomnio ha sido considerada como una guía importante para su evaluación y tratamiento⁸. Convencionalmente se considera al insomnio crónico como aquel que persiste por lo menos durante 21 a 30 noches. Empero, habitualmente este se mantiene durante meses o años, y su comienzo puede o no estar vinculado a un factor estresante.

El insomnio primario crónico puede dar lugar a una disminución de la sensación de bienestar durante el día, caracterizada por una alteración del estado de ánimo y de la motivación, una disminución de la atención, la energía y la concentración, y un aumento de la sensación de fatiga y malestar.

Aunque pueden observarse síntomas de ansiedad o de depresión, estos no cumplen los criterios para establecer el diagnóstico de un trastorno mental. Empero, la alteración crónica del sueño que caracteriza al insomnio primario constituye un factor de riesgo para

la aparición posterior de un trastorno de ansiedad o una depresión mayor.

Es importante señalar que los pacientes que presentan un insomnio primario crónico utilizan de manera inadecuada hipnóticos y alcohol para favorecer su sueño, y bebidas con cafeína u otros psicoestimulantes para combatir la fatiga diurna.

Tratamiento del insomnio primario crónico

El tratamiento del insomnio primario crónico incluye el uso de medidas no farmacológicas y fármacos hipnóticos. Las medidas no farmacológicas comprenden la higiene del sueño y la terapia conductual. Con respecto a la higiene del sueño, los pacientes deberán contemplar los siguientes aspectos: a) realizar ejercicio durante la mañana o las primeras horas de la tarde; b) la cena deberá ser liviana y con poca ingesta de líquidos; c) evitarán las bebidas con cafeína (café, té, bebidas “cola”, guaraná, mate), el alcohol y la nicotina; d) la temperatura del dormitorio deberá estar dentro del rango de “confort térmico”; y e) se acostarán y levantarán siempre a la misma hora.

Se han desarrollado terapias conductuales para ayudar a conciliar el sueño a pacientes con un insomnio primario crónico. Estas se dirigen a reducir la ansiedad y la aprehensión. Una de las formas más utilizadas es la terapia de relajación que incluye la relajación muscular, la meditación trascendental, el yoga, la hipnosis, la biorretroalimentación, el control de estímulos y el control de la duración del sueño.

Los fármacos hipnóticos juegan un rol importante en el tratamiento del insomnio primario crónico, y el uso de derivados con vidas medias cortas en dosis dentro del rango terapéutico contribuye en forma sustancial a mejorar el cuadro clínico.

Diversos tipos de fármacos han sido utilizados como hipnóticos durante los últimos decenios. En la década de los 60 los pacientes eran frecuentemente medicados con barbitúricos, carbamatos, derivados del cloral, piperidina-dionas o metacualona. Aunque estas sustancias incrementaban la duración del sueño, aparecía tolerancia al efecto terapéutico luego de algunas semanas de tratamiento. Además, algunos de estos fármacos (barbitúricos,

metacualona) podían provocar cuadros graves en caso de sobredosis, llevaban a la aparición de dependencia y adicción e interactuaban con el metabolismo de otros fármacos⁹.

Los derivados benzodiazepínicos fueron introducidos en la década de los 70; aumentaron rápidamente su popularidad y lideraron el área durante más de dos décadas. Recientemente se han introducido tres nuevos fármacos para el tratamiento del insomnio primario, cuya estructura química no se relaciona con las benzodiazepinas. Incluyen la zopiclona (ciclopirlolona), el zolpidem (imidazopiridina) y el zaleplón (pirazolopirimidina).

Los barbitúricos, las benzodiazepinas, la zopiclona, el zolpidem y el zaleplón actúan a nivel del complejo receptorial ácido gama-aminobutírico (GABA)_A-canal de cloro. Los barbitúricos aumentan la afinidad del GABA por su receptor y prolongan el tiempo de apertura del canal de cloro. Los demás fármacos aumentan la fijación del GABA a su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro^{10, 11}.

Se han caracterizado sitios alostéricos vinculados con la acción de los derivados benzodiazepínicos. Estos sitios están asociados con la subunidad α del receptor GABA. Empero, los mismos no representan una población uniforme, distinguiéndose dos subtipos farmacológicamente distintos denominados ω_1 y ω_2 (ω_{1} y ω_{2})¹². Los hipnóticos benzodiazepínicos y la zopiclona no discriminan entre los subtipos de receptor- ω . En cambio, el zolpidem y el zaleplón tienen mayor afinidad por el sitio ω_1 , lo que les confiere un perfil farmacológico diferente al de los derivados no selectivos.

De acuerdo con su vida media de eliminación plasmática los hipnóticos presentan vidas medias cortas, intermedias o prolongadas. Los derivados benzodiazepínicos midazolam y triazolam junto con la zopiclona, el zolpidem y el zaleplón tienen vidas medias de eliminación cortas. El flunitrazepam y el temazepam son hipnóticos con vidas medias intermedias, mientras que el flurazepam y el quazepam presentan vidas medias prolongadas.

El zolpidem se caracteriza por mejorar la inducción y el mantenimiento del sueño sin alterar la estructura del mismo, en pacientes

con un insomnio primario crónico^{14, 15, 16}. El análisis visual de los registros electroencefalográficos ha mostrado que el zolpidem aumenta la etapa 2 del sueño no-REM sin suprimir el sueño con ondas lentas (etapas 3 y 4). Empero, esta técnica clásica de análisis provee una descripción limitada del proceso del sueño y de los cambios del mismo. En este sentido, se ha incrementado el interés en analizar con mayor detalle la microestructura del electroencefalograma y su evolución a lo largo de la noche. Existen varias técnicas para realizar el análisis cuantitativo de las señales del electroencefalograma. Las utilizadas con mayor frecuencia en los estudios del sueño son el análisis espectral y el análisis del período-amplitud. Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y limitaciones¹⁷. Además, los mismos no proporcionan resultados equivalentes¹⁸.

Un número limitado de estudios ha hecho uso del análisis cuantitativo del electroencefalograma para examinar los efectos del zolpidem en personas con un sueño normal o poco reparador (poor sleeper). Empero, hasta el presente, no se ha realizado el análisis cuantitativo de las señales electroencefalográficas en pacientes con un insomnio primario crónico tratados con zolpidem

Nuestro propósito fue determinar el efecto del zolpidem sobre la estructura del sueño utilizando el análisis espectral, en pacientes ambulatorios que tenían un diagnóstico de insomnio primario crónico. Además, caracterizamos en comparación con un placebo, la eficacia y la seguridad del zolpidem durante y luego de la supresión brusca de su administración.

Material y método

Pacientes

Participaron en el estudio un total de 12 pacientes del sexo femenino cuya edad oscilaba entre los 27 y los 59 años, portadoras de un insomnio primario crónico de acuerdo con el DSM-IV⁷. La Tabla 1 incluye información detallada sobre las características de las pacientes. Estas presentaban un insomnio de una intensidad entre moderada y severa, y que se caracterizaba por la presencia de por lo menos tres de las siguientes alteraciones:

una latencia para el comienzo del sueño de 45 min o mayor; un tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño que oscilaba entre los 120 y los 180 min; 10 o más despertares nocturnos; un tiempo total de sueño que oscilaba entre 4 y 5 horas, y una eficiencia del sueño menor del 65%.

No se incluyó en el estudio pacientes con dolor agudo o crónico; afecciones hepáticas, renales, respiratorias, cardíacas o neuropsiquiátricas [personas con un puntaje del HAMD mayor de 18 o un puntaje del HAMA (14 ítems) mayor de 16 fueron excluidas]; alergia conocida a fármacos o adicción a drogas; movimientos periódicos de los miembros durante el sueño; síndrome de piernas inquietas, o apnea del sueño. También se excluyó embarazadas, madres en lactancia o personas cuyos exámenes de laboratorio no fueran normales. El abuso de alcohol, el uso de hipnóticos o ansiolíticos durante los 7 días previos a la obtención de la línea de base en el laboratorio de sueño, o un test positivo para benzodiazepinas fueron también causas de exclusión.

Ninguna de las pacientes había sido tratada anteriormente con antidepresivos o antipsicóticos.

Las pacientes fueron asignadas al azar a los grupos placebo o zolpidem. Cada grupo incluyó 6 pacientes. Se les solicitó que evitaran las siestas y el uso de fármacos psicotrópicos, bloqueadores del adrenoceptor beta, clonidina o antihistamínicos (antagonistas del receptor H₁) durante el período de estudio. Los fármacos no-psicotrópicos utilizados durante el estudio (casi exclusivamente analgésicos) fueron registrados en la historia clínica, incluyendo la dosis diaria, la vía de administración y la causa de su indicación).

Las pacientes habían utilizado los siguientes fármacos para tratar su insomnio: flunitrazepam ($t_{1/2}$ = 20 h) 2 mg/día (n = 4); bromazepam ($t_{1/2}$ = 18 h) 3-12 mg/día (n = 3); lorazepam ($t_{1/2}$ = 15 h) 1 mg/día (n = 1), y zopiclona ($t_{1/2}$ = 6 h) 7.5 mg/día (n = 1). Cinco pacientes suspendieron el uso de hipnóticos o ansiolíticos 1 a 10 meses antes del comienzo del estudio debido a la falta de eficacia de la medicación, y 3 pacientes no habían utilizado con anterioridad medicación para su insomnio. En las restantes 4 pacientes se disminuyó en forma progresiva el uso de los derivados de la benzodiazepina o

la ciclopírrrolona. La reducción de la medicación fue bien tolerada, a juzgar por la ausencia de síntomas de retiro. Dicha medicación fue suprimida 7 días antes del comienzo del período de línea de base. Tal como se observa en la Tabla 2, el sueño estaba muy alterado durante el período de línea de base independientemente del tipo de tratamiento seguido por las pacientes antes de su inclusión en el estudio. Es de interés señalar que el sueño estaba particularmente alterado en aquellas pacientes que habían hecho uso esporádico de la medicación hipnótica.

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas y las pacientes dieron su consentimiento escrito.

Diseño del estudio

El período de observación fue de 21 noches e incluyó un total de 10 noches en el laboratorio de sueño. Durante la primera noche (noche 1)

las 14 pacientes recibieron un placebo como parte de su adaptación al laboratorio de sueño. Además se determinó la presencia de movimientos periódicos de los miembros durante el sueño o apneas de sueño, lo cual llevaría a su exclusión del estudio e indicación del tratamiento específico para estos síndromes clínicos (agonistas dopaminérgicos, CPAP). Del total de las 14 pacientes invitadas a participar en el estudio se excluyeron 2: una por presentar apneas de sueño y la otra por tener movimientos periódicos de los miembros.

Durante las siguientes 2 noches (noches 2 y 3) se administró nuevamente un placebo a las restantes 12 pacientes en forma abierta (single-blind), y se registró y cuantificó el sueño para poder determinar las características del insomnio.

Durante las siguientes 15 noches las pacientes recibieron un placebo o zolpidem (10 mg) siguiendo un esquema doble-ciego. Durmieron en el laboratorio durante las noches 4 y 5

Tabla 1

Demografía de los pacientes.

Paciente	Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (cm)	HAMA	HAMD	Insomnio (años)
Grupo placebo (n=6)	50.0±5.3	62.0±1.8	162.5±2.6	13.3±1.1	15.3±1.0	17.7±6.5
Grupo zolpidem n=6	53.8±1.8	54.5±2.7 ^a	160.7±2.4	11.2±1.6	10.7±1.9	12.6±4.9

Los valores corresponden a las medias ± ESM

HAMA: Escala de la Ansiedad de Hamilton; HAMD: Escala de la Depresión de Hamilton.

^ap<0.04 (test de U de Mann-Whitney de dos colas)

Tabla 2

Régimen de tratamiento seguido por las pacientes antes de su inclusión en el estudio, y valores de algunas variables del sueño durante el período de línea de base.

Régimen de tratamiento	Latencia de la etapa 2 (min)	Tiempo de vigilia luego del inicio del sueño (min)	Tiempo total de sueño (min)	Sueño REM (min)
Sin uso previo de medicación hipnótica (n=3)	59.0±30.7	178.8±72.6	281.3±70.3	76.8±24.6
Uso esporádico de medicación hipnótica durante 50-293 meses (n=2)	146.2±8.4	141.0±30.0	242.5±43.0	31.8±33.0
La medicación hipnótica fue suspendida 26 días a 10 meses antes de la inclusión en el estudio (n=5)	42.2±6.3	144.3±30.5	299.5±36.2	62.4±14.3
La medicación hipnótica fue suspendida 7 días antes de la inclusión en el estudio (n=2)	78.7±24.4	135.5±64.5	275.8±29.3	79.8±29.8

Media ± ESM. No se realizaron análisis estadísticos debido al pequeño número de pacientes en cada grupo

(utilizadas para analizar el efecto de la medicación durante la etapa inicial del tratamiento), y las noches 17 y 18 (para determinar la eficacia de la medicación durante un lapso intermedio). En el período comprendido entre las noches 6 y 16 la medicación (comprimidos idénticos de placebo o de 10 mg de zolpidem) fue administrada en el domicilio, mientras que en las restantes noches fue administrada inmediatamente antes de apagar la luz en el laboratorio de sueño.

Las pacientes recibieron nuevamente un placebo en forma abierta durante las noches 19, 20 y 21 con el fin de evaluar el efecto del retiro brusco de la medicación.

Durante las noches en que las pacientes concurren al laboratorio de sueño se realizaron registros polisomnográficos de 8 h de duración. Estos incluyeron: 1) la actividad electroencefalográfica por medio de electrodos ubicados a nivel frontal, central, parietal y occipital (corte de los filtros: 0.3-35.0 Hz, constante de tiempo: 0.24); 2) la actividad de la musculatura extrínseca de los ojos [electrooculografía derecha e izquierda (corte de los filtros: 1.0-35.0 Hz, constante de tiempo: 0.1)]; y 3) la actividad de los músculos mentonianos [electromiografía (corte de los filtros: 10.0-70.0 Hz, constante de tiempo: 0.015)]. Para mantener el horario en que las pacientes comenzaban a dormir en su domicilio, los registros se iniciaban a la hora 22:30 ó 23:30. Un comienzo más temprano o más tardío de los registros polisomnográficos podría modificar artificialmente la latencia para el comienzo del sueño o acentuar su alteración durante la noche.

Los registros polisomnográficos fueron codificados y cuantificados sin que el investigador conociera el tratamiento o la etapa del estudio (línea de base, administración de fármacos o su retiro). Se cuantificaron las siguientes variables: latencia para el comienzo del sueño no-REM (desde el momento en que se inició el registro hasta la aparición del primer huso de sueño, durante los 5 primeros minutos de la etapa 2; duración de la vigilia luego del comienzo del sueño; número de despertares; duración del tiempo total de sueño; eficiencia del sueño, duración de las etapas 1, 2, 3 y 4 del sueño no-REM; tiempo de movimientos corporales; latencia para el comienzo del sueño REM (desde la aparición del primer huso de

sueño durante los 5 primeros minutos de la etapa 2 hasta el comienzo del primer período de sueño REM; duración del sueño REM; número y duración de los períodos REM.

Luego de completados los registros polisomnográficos nocturnos se interrogaba a las pacientes sobre la calidad de su sueño y la presencia de efectos adversos. Las medidas de eficacia subjetiva incluyeron la estimación del tiempo necesario para comenzar a dormir; la duración del sueño y el número de despertares nocturnos. Además, se incluyeron dos escalas analógicas visuales (0-100 mm): “sueño alterado/sueño tranquilo”, y “alerta durante la mañana/somnolienta durante la mañana”.

Exámenes de laboratorio y seguimiento del tratamiento

Se realizó exámenes de laboratorio durante el día 1 (antes de la noche de adaptación). Estos incluyeron la determinación de los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, transaminasas (pirúvica y oxalacética), γ -glutamyl transferasa, fosfatasa alcalina, creatinina y glucosa. Además se buscó la presencia de benzodiazepinas (vinculables a la automedicación) en las muestras de orina correspondientes a los días 3, 17, 19 y 21, utilizando la técnica EMIT.

Durante los días 1, 4 y 18 se obtuvo muestras de sangre para verificar los niveles de la medicación y el grado de seguimiento de las pacientes. Tal como fuera señalado, el comprimido de placebo o de zolpidem era administrado en horas de la noche, mientras que las extracciones de sangre se realizaban en horas de la mañana. La cuantificación del zolpidem en el plasma se realizó utilizando la técnica de cromatografía líquida de fase reversa con detección espectrofluorométrica¹⁹.

Análisis de los datos

En cada registro polisomnográfico se cuantificó las variables señaladas, utilizando el criterio de Rechtschaffen y Kales²⁰. Se determinó la existencia de diferencias estadísticamente significativas por medio del análisis de varianza (ANOVA) de Friedman [dos grupos de pacientes - cuatro períodos de estudio (línea de base, período inicial, período intermedio, retiro)].

Cuando los valores de *p* eran significativos se procedía a analizar las diferencias entre el grupo placebo y el grupo zolpidem por medio de la prueba de U de Mann-Whitney.

La prueba de Mann-Whitney fue utilizada también para comparar ambos grupos de pacientes en lo relativo a su edad, peso, altura, valores de las variables del sueño durante el período de línea de base, duración del insomnio y puntaje de las escalas de Hamilton para la depresión (HAMD) y la ansiedad (HAMA).

Además, la señal electroencefalográfica C4-A1 fue filtrada por medio de un filtro antialiasante de 35 Hz, digitizada a una frecuencia de muestreo de 128 Hz y almacenada en un disco óptico. Cada 20 s se incluyó una señal de tiempo en el trazado polisomnográfico y el disco óptico. La delimitación de las épocas con el código de tiempo de 20 s permitió armonizar el análisis visual del electroencefalograma con el análisis espectral. Las épocas que contenían artefactos de movimientos en el electroencefalograma fueron eliminadas del análisis. La información correspondiente a los períodos de sueño no-REM almacenada en el disco óptico fue analizada fuera de línea (off-line) en bandas de 0.25 Hz en el rango de 0.25-30.0 Hz, utilizando el programa Pass Plus para análisis espectral. Las ondas fueron clasificadas en una de las diez siguientes frecuencias: 0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 5.0, 7.0, 10.0, 13.5, 19.0 y 26.5 Hz. Se realizó una transformación logarítmica de los datos obtenidos, lo cual fue seguido de un análisis de varianza de dos vías (two-way ANOVA). Cuando los valores de *p* eran significativos se procedía a aplicar la prueba de Scheffé para determinar la existencia de diferencias significativas entre el zolpidem y el placebo.

Resultados

No se observó diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo zolpidem en lo relativo a la edad, la altura, los valores promedios de las escalas HAMA y HAMD y la duración del insomnio (Tabla 1). Empero, el peso de las pacientes (54.5 vs 62.0 kilogramos) fue significativamente menor ($p < 0.04$) en el grupo zolpidem.

Los exámenes de laboratorio (bioquímicos y hematológicos) determinados antes de la obtención de los valores de línea de base fueron normales. Además, no se detectó la presencia de benzodiazepinas en las muestras de orina recogidas durante los días 3, 17, 19 y 21.

La concentración plasmática media (\pm ESM) de zolpidem obtenida en el día 4 (etapa inicial del tratamiento) fue de 16.6 ± 4.4 ng/mL ($n = 6$), para un intervalo de tiempo de 9.49 ± 0.14 h entre la ingestión de zolpidem y la obtención de la muestra de sangre. La concentración plasmática media de zolpidem en el día 18 (etapa intermedia del tratamiento) para las pacientes que recibieron la dosis de 10 mg de zolpidem durante 15 noches fue de 11.2 ± 3.9 ng/mL ($n = 6$), para un intervalo de tiempo de 9.68 ± 0.09 h. La diferencia entre las concentraciones de zolpidem durante los días 4 y 18 no fue significativa.

No se observó diferencias estadísticamente significativas de los valores de las variables del sueño entre los grupos placebo y zolpidem durante el período de línea de base. Las alteraciones encontradas en las pacientes reflejaban la severidad de su insomnio, tal como fuera definido previamente.

Los efectos de la dosis oral de 10 mg de zolpidem o del placebo sobre la inducción y la continuidad del sueño, el sueño no-REM y el sueño REM se encuentran resumidos en las tablas 3, 4 y 5. En ambos grupos de pacientes estaban aumentados los valores correspondientes a la latencia para el comienzo de la etapa 2, el número de despertares nocturnos, el tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño, y la etapa 1. Por otro lado, el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, la duración del sueño no-REM, la etapa 2 y el sueño con ondas lentas (etapas 3 y 4) estaban reducidos durante las noches de línea de base en comparación con los valores observados en personas con un sueño normal que durmieron en el laboratorio de sueño.

La cuantificación de los polisomnogramas mostró una reducción de la latencia para el comienzo de la etapa 2 en el grupo zolpidem. Esta reducción fue significativa ($p < 0.02$) durante la etapa inicial de administración del fármaco. Empero, se observó una tendencia a la disminución de la latencia para el comienzo del sueño ($p < 0.1$) durante el período inter-

medio de medicación. Por otro lado, no se comprobó cambios significativos en el número de despertares en el grupo zolpidem durante el período doble-ciego.

La cuantificación de las variables relacionadas con la continuidad del sueño mostró un descenso significativo del tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño durante las noches 4 y 5 ($p < 0.03$). Por otro lado, durante las noches 17 y 18 se comprobó una clara tendencia a la disminución del valor correspondiente a esta variable ($p < 0.07$).

El tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño (relación entre el tiempo que las pacientes durmieron y el tiempo que permanecieron acostadas) aumentaron significativamente durante las noches 4 y 5 ($p < 0.01$ y 0.006 , respectivamente), y 17 y 18 ($p < 0.02$ para cada variable).

Durante las noches de retiro de la medicación (noches 19, 20 y 21) no se observó diferencias significativas en los valores correspondientes a la inducción y el mantenimiento del sueño entre el grupo placebo y el grupo zolpidem, ya fuera que se consideraran los valores promedios de las 3 noches o los correspondientes a cada una de estas noches (tablas 3 y 7).

El zolpidem produjo un aumento mantenido del sueño no-REM. El incremento fue significativo durante las noches 17-18 ($p < 0.03$). Empero, se observó una tendencia al aumento del sueño no-REM ($p < 0.07$) durante la etapa inicial de administración del hipnótico. El incremento del sueño no-REM se relacionó con la presencia de valores más elevados de las etapas 1 y 2 ($p < 0.01$ y 0.05 , respectivamente). No se detectó cambios en la duración de las etapas 3 y 4 durante el período de administración de zolpidem (Tabla 4).

El sueño REM expresado en minutos o como porcentaje del tiempo total de sueño estuvo reducido en el grupo placebo y el grupo zolpidem durante el período de línea de base. Los valores correspondientes a esta variable tendieron a aumentar durante la fase doble-ciego en ambos grupos de pacientes, aunque las diferencias no fueron significativas. El sueño REM en minutos o como porcentaje del tiempo total de sueño se mantuvo por encima de los valores de línea de base durante las noches de retiro de la medicación (Tabla 5).

La latencia para el comienzo del primer período REM se encontraba dentro de los valores normales en ambos grupos de pacientes. Estos valores se incrementaron durante las noches 4 y 5 en el grupo zolpidem, aunque las diferencias no fueron significativas (Tabla 5).

Los resultados de las evaluaciones subjetivas se correlacionaron parcialmente con los hallazgos obtenidos en el laboratorio de sueño. Así, el zolpidem disminuyó la latencia para el comienzo del sueño. En cambio, el número de despertares fue significativamente mayor en el grupo zolpidem en comparación con el grupo placebo durante el período de línea de base, la etapa intermedia de administración del hipnótico y el período de retiro (Tabla 6). En relación con la eficacia del tratamiento y los niveles de alerta estimados durante la mañana por medio de las escalas analógicas visuales, las diferencias entre el grupo zolpidem y el grupo placebo no fueron significativas (Tabla 6).

Las figuras 1 a 5 muestran los efectos del zolpidem sobre el espectro de potencia del electroencefalograma durante los períodos inicial, intermedio y de retiro. El espectro de potencia se cuantificó durante el período de 8 horas y en intervalos de 2 horas. Para cada intervalo los valores correspondientes al zolpidem se expresan en forma relativa a los obtenidos para el grupo placebo. Siguiendo el ANOVA de 2 vías con el tratamiento (placebo/zolpidem) y el período de registro del sueño (inicial, intermedio y de retiro) como medidas repetidas, se comprobó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores del grupo placebo y el grupo zolpidem en el rango de frecuencias de 0.25-1.0 Hz durante las primeras dos horas del registro polisomnográfico. Empero, las otras bandas de frecuencia en el rango delta mostraron descensos que no fueron estadísticamente significativos.

Discusión

El análisis convencional del electroencefalograma del sueño confirmó la eficacia del zolpidem en comparación con un placebo. El zolpidem dio lugar a un descenso marcado y significativo de la latencia para el comienzo

Línea de base (noches 2-3)	Período inicial (noches 4-5)	Período intermedio (noches 17-18)	Retiro (noches 19-21)
Latencia para el comienzo de la etapa 2 (min)			
GP 67.5±14.8 GZ 72.1±23.9	67.4±14.9 26.1±4.5 ^b	48.3±6.9 29.2±6.8	69.7±12.5 55.7±15.7
Número de despertares			
GP 24.7±2.6 GZ 25.1±5.0	32.2±3.8 29.4±5.1	26.5±4.9 26.9±2.2	32.2±5.9 25.4±3.8
Tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño (min)			
GP 169.6±40.8 GZ 132.3±17.8	137.5±29.2 75.1±7.9 ^a	173.3±35.4 95.7±23.3	157.6±37.8 104.3±14.3
Tiempo total de sueño (min)			
GP 264.6±36.8 GZ 290.1±31.2	279.3±24.2 378.8±8.2 ^c	264.4±33.3 361.2±25.8 ^b	281.6±33.2 334.6±22.0
Eficiencia del sueño (%)			
GP 55.2±7.6 GZ 62.4±5.6	61.9±5.0 79.7±1.6 ^d	55.1±6.9 75.4±5.4 ^c	58.6±6.9 69.7±4.6

Valores medios ± ESM. GP=grupo placebo, GZ=grupo zolpidem
^ap<0.03; ^bp<0.02; ^cp<0.01; ^dp<0.006 (test de U de Mann-Whitney de doble cola)

Tabla 3

Valores correspondientes a la inducción y el mantenimiento del sueño en pacientes con insomnio tratadas con zolpidem o un placebo.

Línea de base (noches 2-3)	Período inicial (noches 4-5)	Período intermedio (noches 17-18)	Retiro (noches 19-21)
Tiempo de sueño no-REM (min)			
GP 204.1±23.5 GZ 234.8±18.5	221.3±14.5 280.6±20.7	199.3±19.7 278.8±20.6 ^b	213.1±24.0 258.3±13.4
Etapa 1 (min)			
GP 38.8±5.7 GZ 59.8±10.3	43.7±4.0 46.0±8.8	33.4±3.5 50.3±3.5 ^c	43.3±7.1 49.5±8.8
Etapa 2 (min)			
GP 160.6±27.4 GZ 173.6±27.5	173.4±16.5 220.4±28.9	179.5±9.0 227.6±18.0 ^a	166.2±20.9 206.1±15.5
Etapas 3 y 4 (sueño con ondas lentas) (min)			
GP 4.5±3.5 GZ 1.6±1.3	4.0±2.6 1.3±1.2	3.8±3.5 1.0±0.7	3.7±2.8 3.9±2.2

Valores medios ± ESM. GP=grupo placebo, GZ=grupo zolpidem
^ap<0.05; ^bp<0.03; ^cp<0.01 (test de U de Mann-Whitney de doble cola)

Tabla 4

Valores correspondientes al sueño no-REM en pacientes con insomnio tratadas con zolpidem o un placebo.

Línea de base (noches 2-3)	Período inicial (noches 4-5)	Período intermedio (noches 17-18)	Retiro (noches 19-21)
Sueño REM (min)			
GP 63.9±14.7 GZ 63.7±14.3	76.0±13.1 83.4±9.0	77.2±9.4 82.4±9.6	68.5±10.5 76.2±10.0
Sueño REM (% del tiempo total de sueño)			
GP 20.1±4.4 GZ 20.8±3.2	24.6±3.4 18.8±3.7	23.1±4.3 24.1±1.6	23.7±1.5 22.4±1.7
Número de períodos de sueño REM			
GP 2.6±0.5 GZ 3.0±0.4	3.1±0.2 3.4±0.5	3.0±0.5 3.6±0.4	3.0±0.3 3.4±0.2
Duración de los períodos REM (min)			
GP 21.3±3.7 GZ 22.8±3.4	24.2±4.4 18.8±3.8	21.9±5.6 23.7±1.2	25.7±4.4 22.3±2.4
Latencia para el comienzo del primer período de sueño REM (min)			
GP 78.3±14.0 GZ 97.5±19.7	89.8±28.5 122.3±15.8	78.3±20.2 89.4±16.1	100.6±23.1 88.0±12.8

Valores medios ± ESM. GP=grupo placebo, GZ=grupo zolpidem
 No se observaron diferencias significativas entre los grupos placebo y zolpidem (test de U de Mann-Whitney de doble cola)

Tabla 5

Valores correspondientes al sueño REM en pacientes con insomnio tratadas con zolpidem o un placebo.

del sueño y del tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño, durante la etapa inicial de administración del fármaco. Los cambios correspondientes a estas variables no llegaron a ser significativos durante el período intermedio del estudio. Aunque se incluyó un grupo homogéneo de pacientes, su número fue relativamente pequeño, lo cual hace más difícil establecer diferencias significativas. Además, luego de su retorno al laboratorio de sueño para completar la segunda parte del estudio, las pacientes no fueron readaptadas al procedimiento de registro. Como consecuencia, la reaparición de un “efecto de la primera noche” pudo haber prevenido la reducción significativa de la latencia para el sueño y

del tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño, durante las noches 17 y 18. Empero, no se puede descartar el desarrollo de un cierto grado de tolerancia.

El zolpidem no disminuyó en forma significativa el número de despertares nocturnos en este grupo de pacientes. Resultados similares fueron obtenidos por Kryger y col.²¹ y Scharf y col.²² en pacientes con un insomnio crónico. En contraste, Durlinger y col.²³ y Besset y col.²⁴ comprobaron una reducción significativa del número de despertares luego de administrar zolpidem a pacientes con un insomnio crónico y una latencia muy prolongada para el comienzo del sueño, y en personas con un sueño poco reparador, respectivamente.

Tabla 6

Efecto del placebo y el zolpidem sobre los parámetros subjetivos del sueño.

Línea de base (noches 2-3)	Período inicial (noches 4-5)	Período intermedio (noches 17-18)	Retiro (noches 19-21)
Latencia para el comienzo del sueño (min)			
GP 198.0±28.2 GZ 110.5±29.6	228.0±80.8 34.6±8.2 ^c	154.0±52.1 49.5±8.2 ^c	118.4±34.2 94.3±48.5
Duración del sueño (min)			
GP 163.5±56.6 GZ 255.0±32.2	180.0±61.3 384.0±29.1	225.0±55.3 342.0±40.5	207.4±70.5 342.0±47.5
Número de despertares			
GP 1.1±0.1 GZ 6.2±0.2 ^b	0.9±0.2 1.7±0.6	1.4±0.2 2.5±0.4 ^a	2.3±0.7 4.1±0.6 ^b
Sueño alterado/sueño tranquilo (escala analógica visual, mm)			
GP 54.6±5.4 GZ 67.1±5.0	46.4±12.9 78.4± 6.2	40.1±14.8 74.6±8.4	56.8±9.3 62.7±11.4
Alerta durante la mañana/somnoliento durante la mañana (escala analógica visual, mm)			
GP 43.7±15.5 GZ 47.8±13.3	57.5±16.1 20.8± 6.3	65.9±12.1 30.3±10.6	61.5±9.8 37.9±9.5

Valores medios ± ESM. GP=grupo placebo, GZ=grupo zolpidem
^ap<0.04; ^bp<0.03; ^cp<0.01 (test de U de Mann-Whitney de doble cola)

Tabla 7

Evaluación del tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño cada 4 horas, durante los períodos de línea de base y de retiro de la medicación.

Línea de base (noche 2)	Línea de base (noche 3)	Retiro (noche 19)	Retiro (noche 20)	Retiro (noche 21)
Primeras 4 h de la sesión de registro				
GP 51.8±24.0 GZ 22.5±7.7	46.7±16.9 21.3± 5.8	56.0±18.9 32.0±10.5	32.5±18.7 28.6±5.7	52.0±19.3 34.5±11.8
Últimas 4 h de la sesión de registro				
GP 100.2±34.3 GZ 94.0±22.2	100.3±23.7 96.3±20.8	100.2±21.7 59.7±10.8	75.0±19.7 77.0±24.1	84.5±9.6 60.9±16.8

GP=grupo placebo, GZ=grupo zolpidem
 Valores medios correspondientes a la mitad de la noche (min ± ESM).
 No se observaron diferencias significativas durante los períodos de 4 h cuando se compararon los valores del período línea de base con los correspondientes al período de retiro de la medicación

Los resultados negativos encontrados en el presente estudio podrían estar relacionados en parte con la vida media corta del zolpidem y la ausencia de metabolitos activos de mayor duración, lo cual impediría que el fármaco actúe durante la última parte de la noche.

El zolpidem produjo un marcado aumento del tiempo total de sueño y de su eficiencia durante las etapas inicial e intermedia del estudio. La magnitud del incremento fue clínicamente

relevante (el incremento promedio del tiempo total de sueño fue de 99.5 min durante las noches 4-5, y de 96.8 min en las noches 17-18). Efectos similares fueron observados luego de la dosis de 10 mg en estudios previos, independientemente de la duración del tratamiento^{15, 21, 22, 25}.

El examen de la estructura del sueño mostró que el zolpidem aumentó la duración de las etapas 1 y 2 (sueño superficial y sueño bien

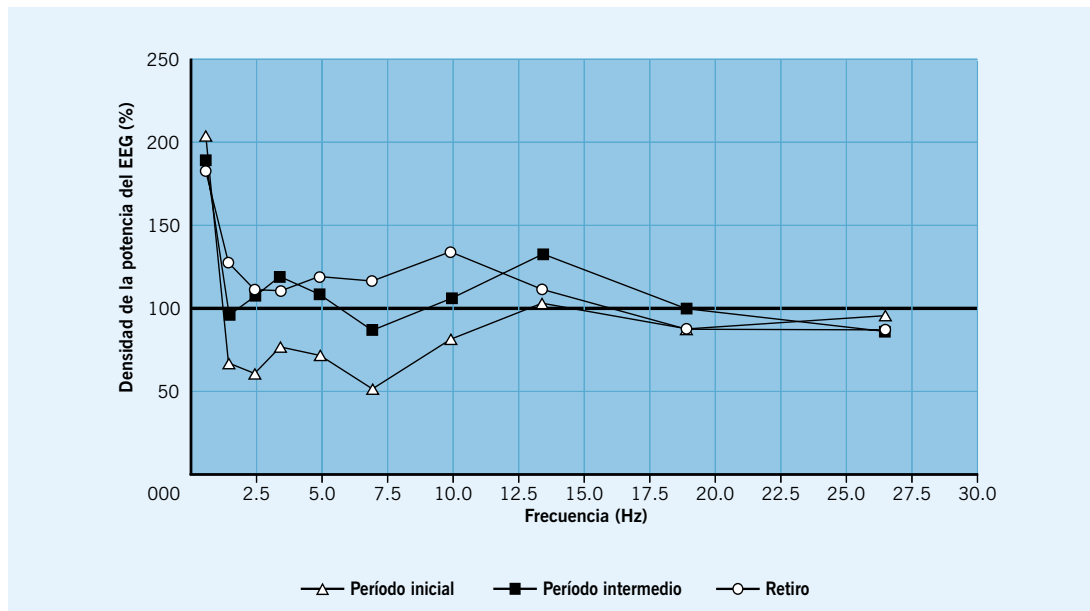


Figura 1

Efectos del zolpidem sobre la densidad del espectro de la potencia del EEG durante las primeras 2 horas de registro del sueño no-REM. Las curvas relacionan los valores medios (n=6) para rangos sucesivos de frecuencia que se expresan como porcentaje de los valores correspondientes al grupo placebo. La línea horizontal por encima de la abscisa indica el rango de frecuencias con diferencias significativas frente al grupo placebo ($p < 0.05$; test de Scheffé de doble cola de los valores obtenidos por transformación logarítmica de los porcentajes). Los tests de Scheffé fueron realizados solamente en aquellos rangos de frecuencia donde un análisis de varianza (ANOVA) de doble vía fue significativo ($p < 0.05$).
Período inicial: noches 4 y 5; Período intermedio: noches 17 y 18; Retiro: noches 19, 20 y 21.

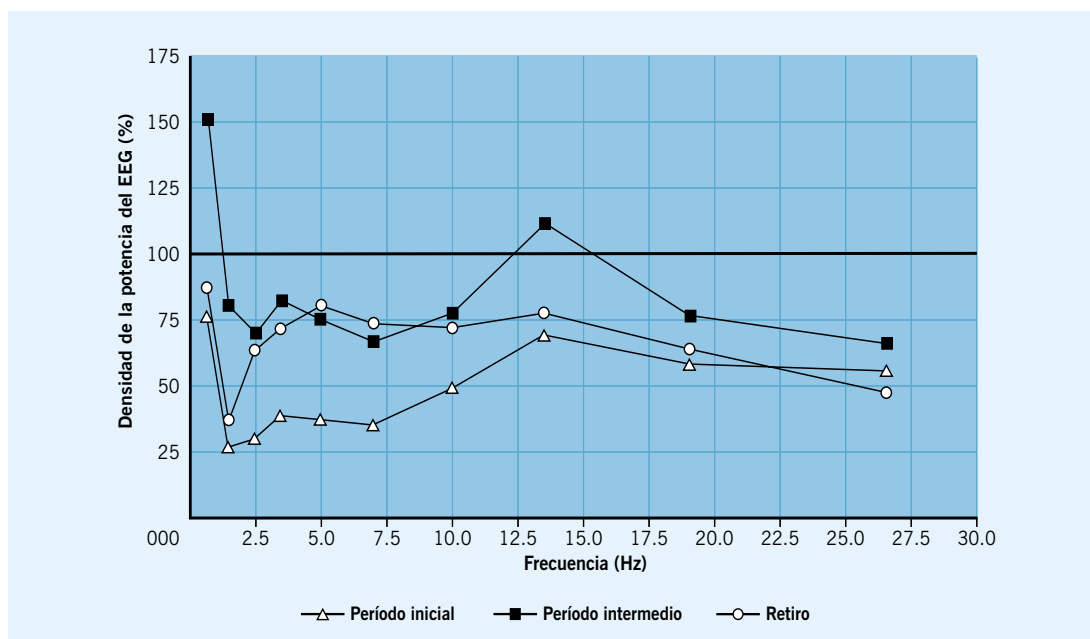


Figura 2

Efectos del zolpidem sobre la densidad del espectro de potencia del EEG durante las segundas 2 horas de registro del sueño no-REM.

Figura 3

Efectos del zolpidem sobre la densidad del espectro de potencia del EEG durante las terceras 2 horas de registro del sueño no-REM

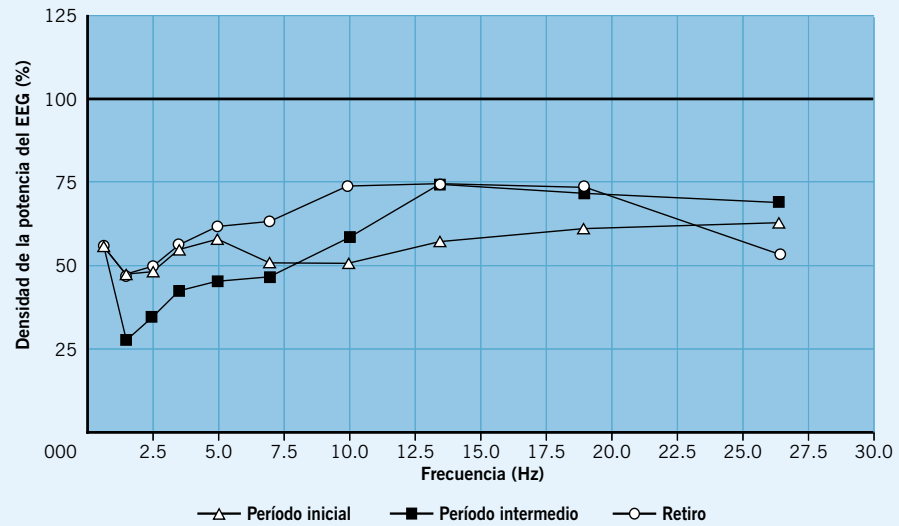


Figura 4

Efectos del zolpidem sobre la densidad del espectro de potencia del EEG durante las cuartas 2 horas de registro del sueño no-REM

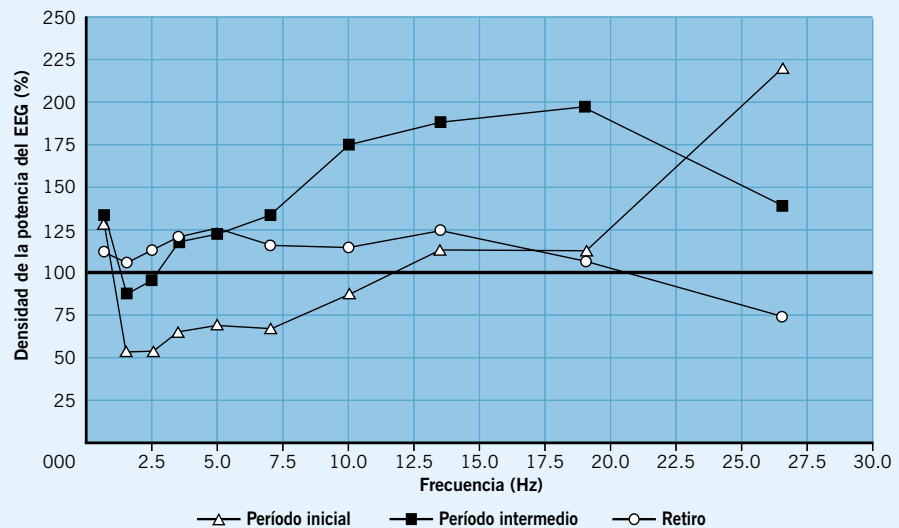
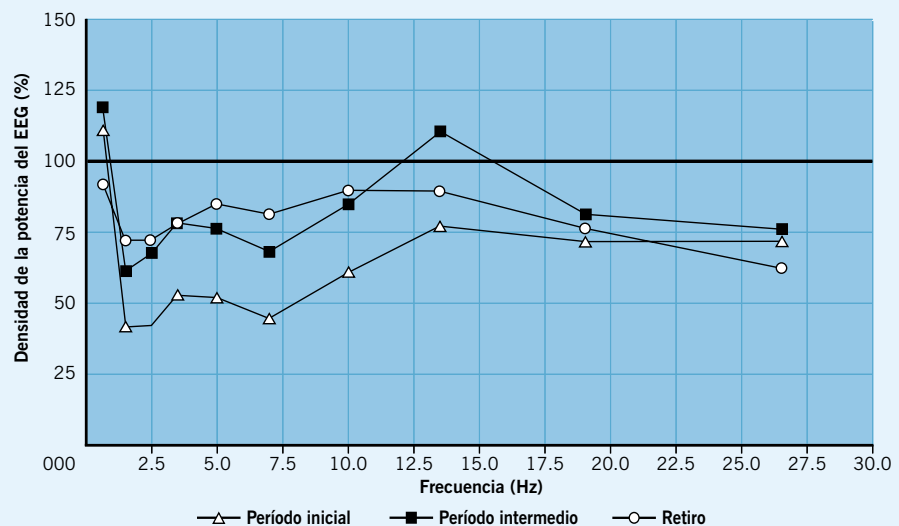


Figura 5

Efectos del zolpidem sobre la densidad del espectro de potencia del EEG durante el período de 8 horas de registro del sueño no-REM



constituido, respectivamente), sin modificar el sueño con ondas lentas (etapas 3 y 4). Aunque el aumento de la etapa 2 fue significativo solamente durante las noches 17 y 18, los valores correspondientes a esta variable se incrementaron también en forma marcada durante las noches 4 y 5. En relación con el sueño con ondas lentas, en estudios previos se comprobó un incremento de esta variable o la ausencia de cambio^{14, 15, 21, 24, 25, 26, 27}. Debemos señalar que la ausencia de cambio de los valores de las etapas 3 y 4 en el presente estudio, podría estar vinculada a su nivel reducido durante el período de línea de base, hallazgo frecuente en pacientes con un insomnio primario crónico.

Tal como ha sido señalado previamente, la dosis de 10 mg de zolpidem no modificó en forma significativa las variables relacionadas con el sueño REM. Es de interés señalar que en los estudios de Kurtz y col.²⁶ y Poirrier y col.²⁷ se observó un incremento en la duración del sueño REM. Puede concluirse que en contraste con los hipnóticos benzodiazepínicos, el zolpidem no afecta en forma negativa el sueño con ondas lentas y el sueño REM.

No se observó rebote del insomnio en el grupo zolpidem durante el retiro del fármaco. Así, las variables relacionadas con la inducción y el mantenimiento del sueño tendieron a retornar a los niveles del período de línea de base. Resultados similares fueron observados cuando el tiempo de vigilia luego del comienzo del sueño fue cuantificado durante las primeras y las segundas cuatro horas del registro polisomnográfico. En este sentido, las revisiones bibliográficas de Allain y Monti²⁸ y de Lader²⁹ indican que el rebote del insomnio es un hallazgo poco habitual en pacientes tratados con zolpidem. Por otro lado, el rebote del insomnio es un hallazgo frecuente en pacientes medicados con derivados benzodiazepínicos, incluyendo el midazolam y el triazolam^{30, 31}.

Uno de los principales propósitos del estudio fue determinar el efecto del zolpidem sobre la estructura del sueño no-REM utilizando el análisis espectral. Se pudo comprobar un aumento de la densidad del espectro en la banda delta (0.25-1.0 Hz) durante las primeras dos horas de registro en los períodos inicial e intermedio de tratamiento. Empero, otras bandas de frecuencia en el rango delta

mostraron un descenso no significativo de su densidad. Este resultado podría estar indicando que el zolpidem puede disminuir el espectro de potencia en el rango delta fuera de la banda de 0.25-1.0 Hz. Resultados similares fueron observados con respecto a la banda sigma.

Cuatro estudios previos utilizaron el análisis cuantitativo del electroencefalograma para examinar los efectos del zolpidem en voluntarios sanos. Así, Brunner y col.³² obtuvieron el espectro de potencia del sueño no-REM luego de administrar 10 mg de zolpidem, encontrando una disminución significativa de la densidad espectral en el rango de las frecuencias bajas. En cambio, Patat y col.³³ observaron un incremento significativo de la densidad de las ondas correspondientes a la banda delta y una reducción de la actividad alfa luego de la administración oral (20 mg) o endovenosa (10 mg) de zolpidem. Por otro lado, Ferrillo y col.³⁴ detectaron diferencias no significativas en el análisis espectral de las ondas delta luego de administrar 10 mg de zolpidem. Feinberg y col.³⁵ hicieron uso del análisis de período-amplitud para caracterizar el efecto del zolpidem (10 mg) sobre las bandas delta, sigma y beta del electroencefalograma de sueño. Comprobaron una disminución de la amplitud de las ondas delta, mientras que su incidencia se incrementó en forma no significativa. La amplitud y la incidencia de las ondas sigma y beta presentaron cambios menores. Tal como fuera señalado por Okuma y Monti¹⁷, las discrepancias entre los distintos estudios estarían reflejando variaciones en el diseño del estudio, la dosis de fármaco administrada, y la metodología utilizada para analizar el electroencefalograma.

Existen dos estudios que utilizaron el análisis cuantitativo del electroencefalograma para investigar los efectos del zolpidem sobre los patrones del sueño en personas con sueño poco reparador. Declerck y col.³⁶ señalan que el zolpidem o un placebo dieron lugar a una disminución progresiva de la amplitud y la duración de la actividad delta en mujeres con un deterioro de su sueño. Las diferencias entre ambos tratamientos no fueron significativas. Por otro lado, Benoit y col.³⁷ encontraron que el zolpidem tenía una influencia muy discreta sobre la actividad delta durante el

sueño nocturno en personas jóvenes con un sueño poco reparador. Se puede señalar que existe concordancia entre nuestros hallazgos en pacientes con un insomnio primario crónico y los obtenidos en personas con un sueño poco reparador, en el sentido de que el zolpidem no suprime la actividad correspondiente a la banda delta.

En conclusión, la administración de zolpidem a la dosis de 10 mg durante 15 días mejoró en forma significativa la inducción y el mantenimiento del sueño en pacientes con un diagnóstico de insomnio primario crónico. Además, el zolpidem aumentó la densidad en la banda del espectro correspondiente a los 0.25-1.0 Hz, durante la primera parte de la noche.

Bibliografía

1. **National Sleep Foundation** (1991), Sleep in America: a national survey of U. S. adults. The Gallup Organization, Princeton, New Jersey.
2. **Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ y col.** (1982), Sleep-Wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *JAMA* 247:997-1103.
3. **Association of Sleep Disorders Centers** (1979), Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee. Roffwarg H, Chairman. *Sleep* 2:1-137.
4. **American Psychiatric Association** (1980), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, American Psychiatric Press, Washington DC.
5. **Buysse DJ, Reynolds CF, Kupfer D y col.** (1997), Clinical diagnosis in 216 patients using the international classification of sleep disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories. A report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Sleep* 17:630-637.
6. **American Sleep Disorders Association (ASDA)** (1990), International Classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Minnesota.
7. **American Psychiatric Association** (1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, American Psychiatric Press, Washington DC.
8. **Drugs and insomnia.** Consensus conference (1984), *JAMA* 251:2410-2414.
9. **Harvey SC** (1975), Hypnotics and sedatives: the barbiturates. In: The pharmacological basis of therapeutics, pp. 102-123. Editores: L.S. Goodman y A. Gilman. MacMillan, New York.
10. **Mohler H** (1992), GABAergic synaptic transmission. *Drug Res.* 42:211-214.
11. **Zorumski CF, Isenberg KE** (1991), Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 148:162-173.
12. **Sanger DJ, Benavides J, Perrault G y col.** (1994), Recent developments in the behavioral pharmacology of benzodiazepine (ω) receptors: evidence for the functional significance of receptor subtypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18:355-372.
13. **Zivkovic B, Perrault G, Sanger DJ** (1992), Receptor subtype-selective drugs: a new generation of anxiolytics and hypnotics. In: Target receptors for anxiolytics and hypnotics: from molecular pharmacology to therapeutics, pp.55-73. Editores J. Mendlewicz y G. Racagni. Karger, Basel.
14. **Monti JM** (1989), Effects of zolpidem on sleep in insomniac patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 36:461-466.

15. **Monti JM, Monti D, Estévez F, Giusti M** (1996), Sleep in patients with chronic primary insomnia during long-term zolpidem administration and after its withdrawal. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 11:255-263.
16. **Monti JM, Attali P, Monti D y col.** (1994), Zolpidem and rebound insomnia –a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 27:166-175.
17. **Okuma T, Monti JM** (1996), Spectral analysis studies of the effects of zolpidem in healthy volunteers and poor sleepers. In: *Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia*, pp. 117-127. Editores: H. Freeman, A.J. Puech y T. Roth. Elsevier, Paris.
18. **Geering BA, Acherman P, Eggimann F y col.** (1993), Period-amplitude and power spectral analysis: a comparison based on all-night sleep EEG recordings. *J. Sleep Res.* 2:121-129.
19. **Guinebault P, Dubruc C, Hermann P y col.** (1986), High-performance liquid chromatographic determination of zolpidem, a new sleep inducer, in biological fluids with fluorometric detection. *J. Chromatogr.* 383:206-211.
20. **Rechtschaffen A, Kales A** (1968), *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages in Human Subjects*. National Institute of Health Publication 204. Government Printing Office, Washington DC.
21. **Kryger NM, Steljes D, Pouliot Z y col.** (1991), Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with zolpidem. *Sleep* 14: 399-407.
22. **Scharf MB, Roth T, Vogel GW y col.** (1994), A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. *J. Clin Psychiatry* 55:192-199.
23. **Durlinger E, Verbeek I, Beecher L y col.** (1992), Effects of the imidazopyridine zolpidem on the nocturnal sleep of chronic insomnia patients with severe sleep onset problems. *J. Sleep Res.* 1 (Suppl. 1):65.
24. **Besset A, Tafti M, Villemain E y col.** (1995), Effects of zolpidem on the architecture and cyclical structure of sleep in poor sleepers. *Drugs Exp. Clin. Res.* 21:161-169.
25. **De Roeck JM, Cluydts RJG** (1993), A polysomnographic study of short-term treatment with zolpidem in chronic psychophysiological insomnia. In: *Stilnox, proceedings of the 1st Imidazopyridine Symposium*, pp. 34-42. Editores: D. Kurtz, J.M. Monti. Adis International, Chester.
26. **Kurtz D, Baas V, Rumbach L** (1991), Effects of repeated administration of zolpidem 10 mg on sleep and diurnal wakefulness in poor sleepers. *Stilnox, proceedings of the 1st Imidazopyridine Symposium*, pp. 43-50. Editores: D. Kurtz y J.M. Monti. Adis International, Chester.
27. **Poirrier R, Franck G, Scheldewaert R** (1994), The effects of long-term zolpidem treatment on nocturnal polysomnography and daytime vigilance in patients with psychophysiological insomnia. *Acta Therapeutica* 20:77-86.
28. **Allain H, Monti JM** (1997), General safety profile of zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects. *Eur. Psychiatry* 12 (Suppl. 1):21s-29s.
29. **Lader M** (1998), Withdrawal reactions after stopping hypnotics in patients with insomnia. *CNS Drugs* 10:425-440.
30. **Kales A, Scharf MB, Kales JD** (1978), Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 201:1039-1041.

31. **Lader M** (1992), Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology* 108:248-255.
32. **Brunner DP, Dijk DJ, Münch M y col.** (1991), Effect of zolpidem on sleep and sleep EEG spectra in healthy young men. *Psychopharmacology* 104:1-5.
33. **Patat A, Trocherie S, Thebault JJ y col.** (1994), EEG profile of intravenous zolpidem in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 114:138-146.
34. **Ferrillo F, Balestra V, De Carli F y col.** (1992), Effects of the administration of zolpidem and triazolam on the dynamics of EEG slow waves during sleep. *J. Sleep Res.* 1 (Suppl. 1):72.
35. **Feinberg I, Maloney T, Campbell I** (1995), Period-amplitude analysis (PAA) of amplitude and incidence of NREM EEG under zolpidem (Z), triazolam (T) and temazepam (Te) for delta (0.3-3 Hz), sigma (12-15 Hz) and beta (15-23 Hz) frequencies. *Sleep Res.* 24A:123.
36. **Declerck AC, Ruwe F, O'Hanlon JF y col.** (1992), Effects of zolpidem and flunitrazepam on nocturnal sleep of women subjectively complaining of insomnia. *Psychopharmacology* 106:497-501.
37. **Benoit O, Bouard G, Payan C y col.** (1994), Effect of a single dose (10 mg) of zolpidem on visual and spectral analysis of sleep in young poor sleepers. *Psychopharmacology* 116:297-303.