

TEMAZEPAM EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS CON INSOMNIO

Aitor Castillo *

PALABRAS CLAVE: *Insomnio. Benzodiazepinas. Temazepam*
KEY WORDS : *Insomnia. Benzodiazepines. Temazepam*

Se administró temazepam en cápsulas de gelatina blanda para el tratamiento de 33 pacientes psiquiátricos ambulatorios que presentaban insomnio como síntoma importante. Desde la primera semana, los pacientes mostraron mejoría clínica significativa del insomnio en todas las escalas de evaluación utilizadas, pero la patología psiquiátrica de fondo permaneció básicamente inalterada. Se concluye que el temazepam en cápsulas de gelatina blanda es eficaz y seguro para el tratamiento del insomnio en pacientes con trastornos mentales.

TEMAZEPAM IN THE TREATMENT OF PSYCHIATRIC PATIENTS WITH INSOMNIA

Temazepam in soft gelatin capsules was administered to 33 psychiatric outpatients presenting with insomnia as an important symptom. Patients showed a significant clinical improvement from the first week of treatment regarding insomnia, but the basic psychopathological profile remained basically unchanged. It is concluded that tamazepam in soft gelatin capsules is clinically effective and safe for the treatment of insomnia in psychiatric outpatients.

* Jefe del Departamento de Psiquiatría Biológica, Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado -Hideyo Noguchi". Profesor Asociado, Departamento de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Universidad Peruana Cayetano Heredia.

INTRODUCCION

Los trastornos del sueño representan la segunda causa de consulta después del dolor. Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el insomnio puede afectar hasta el 35 o/o de los adultos no hospitalizados (12).

El insomnio es la forma de trastorno del sueño más importante, constituyendo un síntoma frecuente en pacientes que sufren de patología psiquiátrica. Incluso, hay evidencias de que la reducción del sueño se correlaciona con una mayor morbimortalidad en la población general y, en especial, en los pacientes que sufren de cáncer (18).

Es indudable que el tratamiento farmacológico alivia significativamente a muchos pacientes insomnes. En algunos estudios se ha determinado que alrededor del 4.3 o/o de la población adulta ha utilizado alguna vez psicofármacos prescritos por el médico para combatir el insomnio (12).

Si bien es cierto que el hipnótico ideal todavía está lejos de ser una realidad, las benzodiazepinas han ido ganando terreno en este sentido. Uno de los conceptos que ha influido en la evolución del tratamiento farmacológico del insomnio se refiere a la importancia que tiene el funcionamiento diurno del paciente, especialmente cuando se necesita una administración continuada del hipnótico. Por ello es imprescindible conocer las características farmacocinéticas de los compuestos que van a emplearse (1, 3, 19).

El temazepam es una benzodiazepina que posee propiedades ansiolíticas e hipnóticas de reconocida utilidad clínica, demostrada en diversos estudios comparativos a doble ciego (2, 4, 11, 13, 14). Su inactivación se realiza a nivel hepático mediante un proceso de glucuronización que da origen a la formación de oxazepam como paso previo a la fase de conjugación.

La vida media de eliminación es del orden de las 12 horas con un rango amplio de 8 a 24 horas (7, 8).

Algunas variables farmacocinéticas no han sido completamente definidas porque se han utilizado dos formas del compuesto. En el Reino Unido se emplea una cápsula de gelatina blanda que contiene una solución de la droga en polietilenglicol, la cual fue desarrollada a partir de la experiencia en U.S.A. con la cápsula de gelatina dura. Así, se ha demostrado que el pico de máxima concentración plasmática se alcanza 45 minutos después de la ingesta de la cápsula de gelatina blanda en contraste con los 86 minutos que se observan si se ingiere la cápsula de gelatina dura. Es por esta razón que el efecto hipnótico no es bueno con la cápsula de gelatina dura (5, 8, 15, 19).

En el Perú se ha introducido recientemente el temazepam en cápsulas Scherer de gelatina blanda conteniendo 20 mg. del principio activo en suspensión de polietilenglicol. Por lo tanto, el propósito de este estudio es evaluar el comportamiento clínico de esta nueva presentación en pacientes con insomnio, asumiendo una metodolo-

gía que nos permita un acceso directo a la práctica médica diaria.

PROCEDIMIENTO

Selección de pacientes

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", adonde habían acudido a buscar atención psiquiátrica, presentando como síntoma importante insomnio. Los pacientes debían, además, reunir los siguientes requisitos para ser incluidos en la investigación: 1) De 18 a 65 años de edad, 2) Insomnio de duración no menor a 4 semanas, 3) Libres de medicación psicotrópica durante los 7 días previos al estudio y 4) Tener un puntaje mínimo de 14 en la "escala de intensidad del trastorno del sueño".

Los pacientes no eran admitidos si presentaban alguna de las características siguientes:

- 1) Estar gestando o lactando,
- 2) Presencia de un desorden psiquiátrico severo que necesitara tratamiento inmediato con otros psicofármacos,
- 3) Enfermedad somática significativa,
- 4) Estar recibiendo tratamiento para enfermedades físicas con medicinas que pueden alterar los patrones de sueño,
- 5) Historia de abuso de alcohol y/o drogas y
- 6) Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.

Los pacientes dieron su consentimiento verbal después de la explicación que se les hiciera sobre la naturaleza del estudio.

Formas de evaluación

Antes de iniciar el tratamiento se registraron los datos demográficos y clínicos, se practicó un examen físico y se realizaron pruebas de laboratorio (hemograma, hemoglobina, creatinina, glicemia, transaminasas, fosfatasa alcalina y orina completa). Además, se completaron las siguientes escalas:

1) Escala de intensidad del trastorno del sueño (EITS), diseñada para cuantificar la intensidad del insomnio. Consta de 6 preguntas graduadas del 1 al 5 de acuerdo a la intensidad del síntoma. El puntaje de máxima patología es 30 y se requiere de un mínimo de 14 para señalar patología del sueño.

2) Escala de autovaloración del trastorno del sueño (EATS), desarrollada con el objeto de permitir al propio paciente la autoestimación de la intensidad del insomnio. Son 6 preguntas que admiten respuestas graduadas del 1 (ausencia del síntoma) al 5 (máxima severidad)

3) Impresión global del médico (IGM), que consiste de 2 preguntas (¿Cuál es el estado mental del paciente en este momento? y ¿Cuánto ha cambiado el paciente desde que empezó el tratamiento?) cuyas respuestas están graduadas del 1 (normalidad o evolución óptima) al 7 (gravidad máxima o fracaso terapéutico) (9). Esta escala fue utilizada para evaluar dos áreas sintromicas por separado. Una relacionada con la patología general del paciente y la otra relacionada espe-

cíficamente con el insomnio.

4) Lista de efectos colaterales (LEC), en la cual se incluyen 42 síntomas y signos que abarcan los posibles efectos colaterales de las benzodiazepinas. Cada síntoma es evaluado en una escala de gravedad que va de 0 (nula) al 3 (severa). Se consideró como efecto colateral a todo síntoma que aparecía o se incrementaba a lo largo del tratamiento.

Al final del estudio se repitieron los exámenes clínico y de laboratorio. También se completó una evaluación global que incluía las preguntas ¿Reconoció el paciente la ayuda de la medicación?, ¿En opinión del paciente qué le ayudó más durante el tratamiento? y ¿Cuál es la evaluación global del efecto terapéutico?

Tratamiento

El estudio duró 3 semanas con visitas de control semanales. La dosis inicial fue 20 mg. (1 cápsula) media hora antes de acostarse con incrementos progresivos hasta un máximo de 3 cápsulas en base a la respuesta clínica. La medicación era entregada en frascos individuales cada semana.

Se advirtió al paciente que se abstuviera de ingerir alcohol o drogas que ejercen influencia sobre el sistema nervioso central, permitiéndose los hábitos acostumbrados (dieta, cigarrillos, bebidas, etc.).

Diseño y análisis estadístico

Este fue un estudio abierto en el que los pacientes eran seleccionados al azar. Todos los pacientes que

completaron por lo menos una semana de tratamiento fueron incluidos en el análisis de los datos. A los pacientes que no completaron la última evaluación se les asignaron los puntajes que habían alcanzado en la evaluación inmediata anterior.

Se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para determinar los cambios a lo largo del tratamiento. Se aplicó la prueba de Chi Cuadrado para evaluar la variable sexo.

RESULTADOS

Características de la población

Las características demográficas y clínicas se exponen en el Cuadro No. 1. Se incluyeron 37 pacientes de los cuales 33 entraron en el análisis de los datos. Los otros 4 fueron excluidos porque incumplieron el protocolo.

Eficacia

Tal como se muestra en la Figura 1, el puntaje promedio en la EITS disminuye significativamente desde la primera semana de tratamiento con una tendencia a estabilizarse posteriormente. Un resultado comparable se obtiene en la EATS (Figura 2). En ambos casos se alcanza una mejoría evidente al final del tratamiento, habiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) respecto al momento inicial.

En la Figura 3 se observa la evolución de los pacientes en la IGM ¿Cuál es el estado mental del paciente en este momento? Esta claro que el insomnio mejora significativamente desde la primera semana

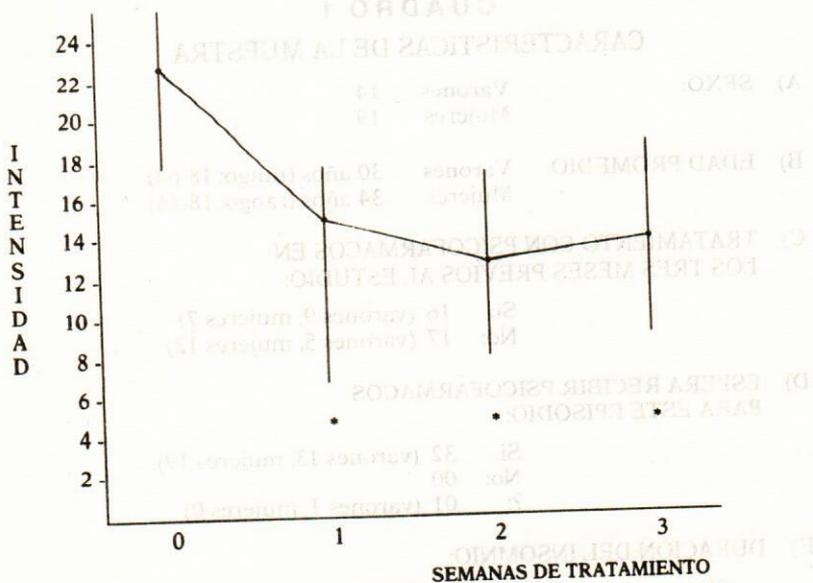
de tratamiento ($p < 0.05$) en contraste con la patología general que muestra una tendencia estacionaria. Tanto desde el punto de vista de la enfermedad general cuanto del insomnio, los pacientes inician el tratamiento "marcadamente enfer-

CUADRO 1
CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

- A) SEXO: Varones 14
Mujeres 19
- B) EDAD PROMEDIO: Varones 30 años (rango: 18-64)
Mujeres 34 años (rango: 18-56)
- C) TRATAMIENTO CON PSICOFARMACOS EN LOS TRES MESES PREVIOS AL ESTUDIO:
Sí: 16 (varones 9, mujeres 7)
No: 17 (varones 5, mujeres 12)
- D) ESPERA RECIBIR PSICOFARMACOS PARA ESTE EPISODIO:
Sí: 32 (varones 13, mujeres 19)
No: 00
?: 01 (varones 1, mujeres 0)
- E) DURACION DEL INSOMNIO:
Menos de 6 meses : 15
Entre 6 y 12 meses: 5
Más de 12 meses : 13
- F) EDUCACION: Primaria : 6
Media : 16
Superior : 11
- G) CONSUMO DE TE O CAFE:
Tazas por día, promedio: menos de 1
- H) CONSUMO DE CIGARRILLOS:
Total por día, promedio: menos de 1
- I) DIAGNOSTICO (ICD-9): un paciente puede tener más de uno
Neurosis de ansiedad : 15
Neurosis depresiva : 11
Trastorno de personalidad : 6
Psicosis paranoide : 2
Otro : 3
- J) PACIENTES EVALUABLES: Varones (14), Mujeres (19), Total (33)
Completaron el tratamiento Varones (09), Mujeres (15), Total (24)
Completaron dos semanas Varones (02), Mujeres (00), Total (02)
Completaron una semana Varones (03), Mujeres (04), Total (07)

FIGURA 1

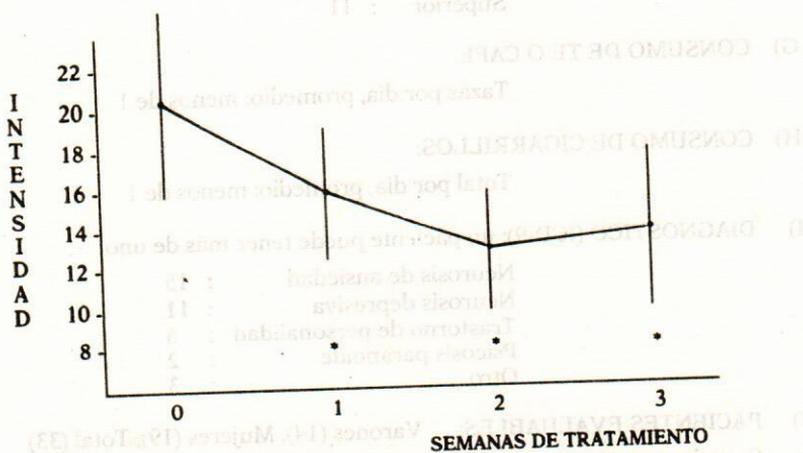
ESCALA DE INTENSIDAD DEL TRASTORNO DEL SUEÑO
(PROMEDIO TOTAL \pm D.S.)



* MEJORIA SIGNIFICATIVA RESPECTO A LA SEMANA 0 (P < 0.01)

FIGURA 2

ESCALA DE AUTOVALORACION DEL TRASTORNO DEL SUEÑO
(PROMEDIO TOTAL \pm D.S.)



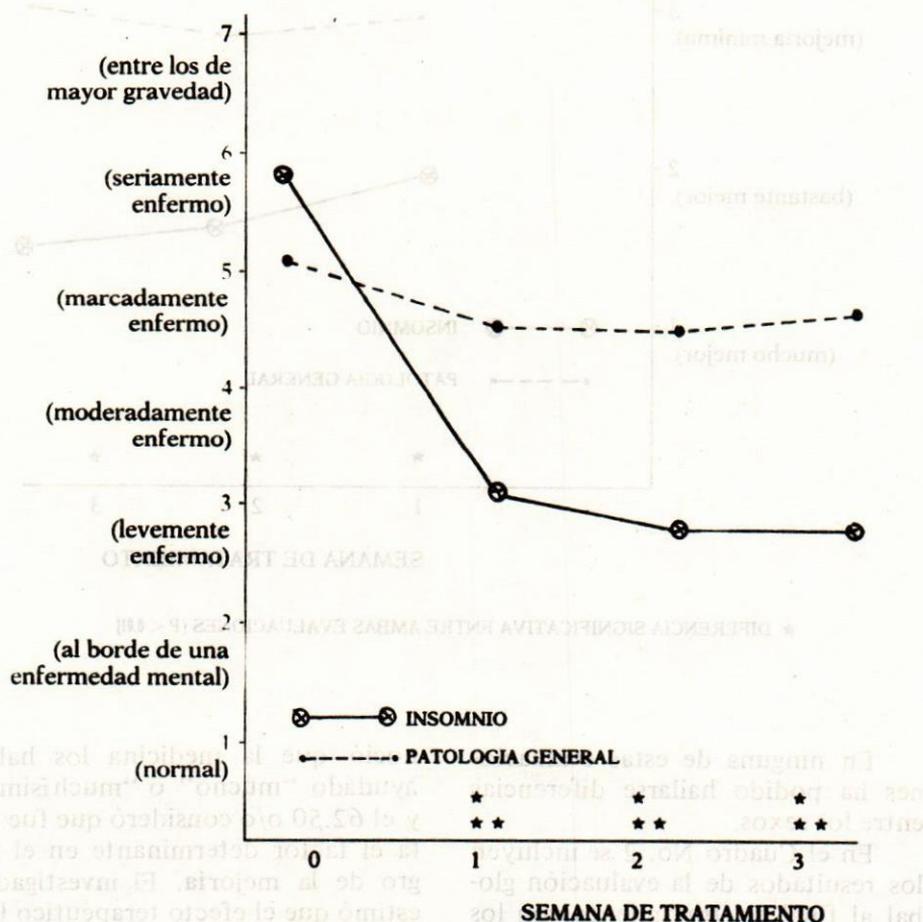
* MEJORIA SIGNIFICATIVA RESPECTO A LA SEMANA 0 (P < 0.01)

mos”, pero, mientras el grupo termina el estudio sin modificación en relación con la patología general, concluye “al borde de una enfermedad mental” respecto al insomnio. Ambas curvas son estadísticamente diferentes al nivel de $p < 0.01$.

En la Figura 4 aparece la IGM

¿Cuánto ha cambiado el paciente desde que empezó el tratamiento? En la primera semana el insomnio está “bastante mejor” en comparación con la patología general que muestra una “mejoría mínima”. En todos los puntos se alcanza una diferencia significativa ($p < 0.01$)

FIGURA 3
IMPRESION GLOBAL DEL MEDICO



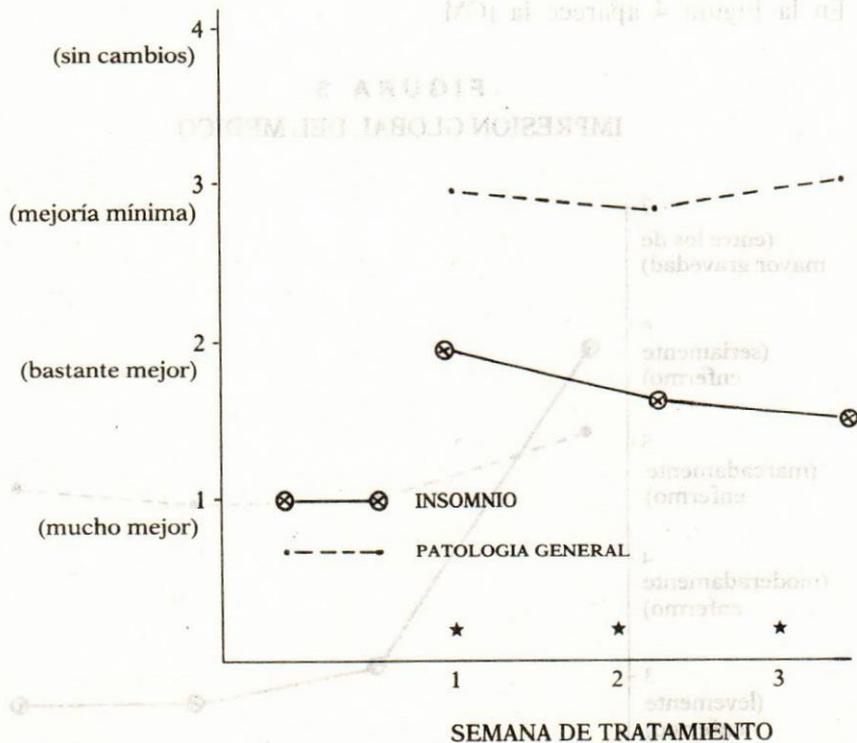
★ INSOMNIO: MEJORIA SIGNIFICATIVA RESPECTO A LA EVALUACION INICIAL ($P < 0.05$)

★★ DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE AMBAS EVALUACIONES ($P < 0.01$)

FIGURA 4

IMPRESION GLOBAL DEL MEDICO

**¿CUANDO HA CAMBIADO EL PACIENTE DESDE QUE EMPEZO EL TRATAMIENTO?
(PROMEDIO TOTAL)**



★ DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE AMBAS EVALUACIONES (P < 0.01)

En ninguna de estas evaluaciones ha podido hallarse diferencias entre los sexos.

En el Cuadro No. 2 se incluyen los resultados de la evaluación global al final del tratamiento con los 24 pacientes que completaron la tercera semana. El 58.33 o/o reco-

nió que la medicina los había ayudado "mucho" o "muchísimo" y el 62.50 o/o consideró que fue ésta el factor determinante en el logro de la mejoría. El investigador estimó que el efecto terapéutico fue "mucho" o "marcado" en el 66.66 o/o de los pacientes.

CUADRO 2
EVALUACION FINAL GLOBAL

I. ¿Reconoció el paciente la ayuda de la medicación?

Muchísimo	3	(12.50%)
Mucho	11	(45.83%)
Moderadamente	6	(25.00%)
Un poco	4	(16.66%)
Nada	0	

II. ¿En opinión del paciente qué le ayudó más durante el tratamiento?

La medicina	15	(62.50%)
El médico	8	(33.33%)
Cambio situacional	0	
Ninguna ayuda	1	(4.16%)

III. ¿Cuál es la evaluación global del efecto terapéutico por el médico?

Marcado	11	(45.83%)
Mucho	5	(20.83%)
Moderado	6	(25.00%)
Un poco	1	(4.16%)
Nada	1	(4.16%)

Los efectos colaterales estuvieron dentro de lo esperado y en concordancia con la literatura (2, 4, 14). Estos efectos aparecen tabulados en el Cuadro No. 3 sin tener en cuenta si el investigador los consideraba relacionados a la medicación. Los más frecuentes fueron: Sequedad de boca, somnolencia diurna, mareos y cefalea. En general fueron de poca intensidad y no se necesitó tomar medidas especiales para controlarlos. Cinco pacientes opinaron que el tamaño de la cápsula dificultaba parcialmente su deglución.

La dosis promedio administrada durante el tratamiento fue 1.84 cápsulas (algo menos de 40mg. por

noche). Sólo 5 pacientes recibieron la dosis máxima de 60 mg. y la toleraron bien. El examen físico y los valores de laboratorio se mantuvieron dentro de los límites normales durante el estudio.

DISCUSION

Los resultados de esta investigación indican que el temazepam presentado en cápsulas de gelatina blanda tiene acciones hipnóticas clínicamente útiles. El efecto terapéutico se hizo evidente sobre la sintomatología del insomnio, permaneciendo inalterada la condición mórbida de fondo, lo cual no hace más que corroborar la conceptualización

CUADRO No. 3

EFECTOS COLATERALES

Efecto Colateral	Número de Pacientes *
Sequedad de boca	7
Somnolencia	7
Mareo	6
Cefalea	5
Aumento de apetito	4
Constipación	3
Náuseas/vómitos	3
Sialorrea	2
Sudoración excesiva	2
Fatiga	2
Debilidad	2
Visión borrosa	2
Congestión nasal	1
Cambio de libido	1
Diplopia	1
Acatisia	1
Ataxia	1
Palpitaciones	1
Confusión	1
Amnesia	1

* Más de un efecto colateral podía ser comunicado por el paciente.

del insomnio como un síntoma que puede presentarse en múltiples condiciones médicas.

Tal como se aprecia en las Figuras 1 y 2, la mejoría es clara desde la primera semana y tiende a mantenerse estacionaria hasta el fin del estudio. Esto está de acuerdo con lo señalado en la literatura en el sentido de que los beneficios clínicos de las benzodiazepinas se alcanzan en los primeros días del tratamiento con una tendencia a disminuir después de algunas semanas (10, 12).

En la actualidad se acepta que las benzodiazepinas que tienen una fracción residual intermedia son útiles en el tratamiento de insomnio asociado a ansiedad, por lo que el temazepam constituye una buena alternativa en dichos casos (1).

Otra característica del temazepam que es favorable se refiere al proceso metabólico simple que lo independiza de la variable edad y de patología hepática tipo cirrosis (8). Asimismo, posee un perfil muy bajo de interacciones farmacológicas

siendo una de las pocas con significado clínico potencial la que ocurre con los contraceptivos orales, los cuales aumentan la velocidad de eliminación de todas las benzodiazepinas que se metabolizan mediante procesos de conjugación (7).

Un aspecto importante en la evaluación de todo hipnótico es el nivel de funcionamiento diurno del paciente que puede revelar información que no está disponible a través de los registros poligráficos nocturnos (3). En este estudio muy pocos pacientes se quejaron de somnolencia diurna, hecho también comunicado en la literatura (6).

La validez de los resultados podría ser cuestionada debido a que se ha empleado un diseño de inves-

tigación abierto; sin embargo, tal como se señala en la introducción del trabajo, el propósito fundamental fue la evaluación del comportamiento terapéutico de esta forma de presentación en cápsulas de gelatina blanda. Por otro lado, resultó, un impedimento técnico la preparación de cápsulas placebo que tuvieron una apariencia física semejante a la cápsula Scherer o, alternativamente, la incorporación de ambas a una tercera forma de presentación con la finalidad de camuflarlas.

En este sentido es meritorio remarcar que hayan existido coincidencias entre las evaluaciones del investigador y de los pacientes por separado.

REFERENCIAS

1. Amrein, R., Eckert, M., Haefeli, H., et al (1983): Pharmacokinetic and clinical considerations in the choice of a hypnotic. *Br J. Clin Pharmacol* 16:58-108
2. Bailie, G.R., Calder, I. T., Kesson, C.M., et al (1980): A comparison of temazepam with nitrazepam and with placebo as a hypnotic in medical patients in the hospital. *J. Clin Hosp Pharm* 5:311-317.
3. Bliwise, D., Seidel W., Karacan, I., et al (1983): Daytime sleepiness as criterion in hypnotic medication trials: Comparison of triazolam and flurazepam. *Sleep*: 156-163
4. Fillingim, J.M. (1979): Double-blind evaluation of the efficacy and safety of temazepam in insomniac outpatients. *Br. J Clin Pharmacol* 8: 735-775.
5. Fucella, L.M. (1979): Bioavailability of temazepam in soft gelatin capsules. *B. J Clin Pharmacol* 8: 315-365
6. Fucella, L.M., Tosolini, G., Moro, E., et al (1972): Study of physiological availability of temazepam in man. *Int J Clin Pharmacol* 6: 303-309
7. Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., Divoll, M., et al (1983): Pharmacokinetic properties of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychopharmacol* 3: 129-132
8. Greenblatt, D.J., Divoll, M., Abernethy, D.R., et al (1983): Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinetics* 8: 233-252.
9. Guy, W. (1976): *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. DHEW Publication No. 76338. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
10. Kahn, R., Mac Narir, D., Covi, L. et al (1981): Effects of psychotropic agents on high anxiety subjects. *Psychopharmacol Bull* 17: 97-100
11. Linnoila, M., Viukari, M., Lamminivu, U., et al (1980): Efficacy and side effects of lorazepam, oxazepam and temazepam as sleeping aids in psychogeriatrics inpatients. *Int Pharmacopsychiatria* 15: 129-135
12. Mellinger, G.D., Balter, M.B., Uhlen-

- huth, E.H. (1985): Insomnia and its treatment. Arch Gen Psychiatry 42: 225-232
13. Nicholson, A.N. and Stone, B.M. (1978): Effectiveness of diazepam and its metabolites, 3-hydroxydiazepam (temazepam) and 3-hydroxy N-desmethyldiazepam (oxazepam) for sleep during the day. Chronobiology 5: 191-192
 14. Priest, R.G. and Rizvi, Z.A. (1976): Nitrazepam and temazepam: A comparative trial of two hypnotics, J. Int Med Res 4: 145-151.
 15. Rickels, K. (1983): Clinical trials of hypnotics. J Clin Psychopharmacol 3: 133-139
 16. Rickels, K. (1982): Benzodiazepines in the treatment of anxiety. Am J Psychother 36: 358-370
 17. Stoehr, G.P., Kroboth, P.D. Juhl, R.P., et al (1984): Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam and lorazepam kinetics. Clin Pharmacology Ther 36: 683-690
 18. Viukari, M. (1983): Sleep and the benzodiazepines. The benzodiazepines: From molecular biology to clinical practice. Costa, E. (Ed.) Raven Press N.Y. pp 279-286
 19. Wincor, M.Z. (1982): Insomnia and the new benzodiazepines, Clin Pharmacy 1: 425-432

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Dr. Carlos Ramos, Director Médico de Farmitalia Carlo Erba, su apoyo durante el estudio y al Sr. Joaquín Novara, Jefe de la Unidad de Cómputo del I.N.S.M. "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" su colaboración en el manejo estadístico de los datos.

Dirección Postal:
Av. Benavides 264 - 203 - Lima 18