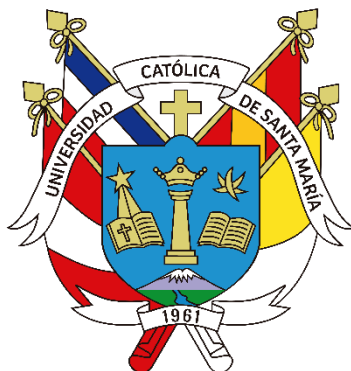


**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y**  
**Biotechnológicas**  
**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**



**Estudio Farmacológico, Toxicológico y Grado de Dependencia al**  
**Tratamiento de Zolpidem y Doxilamina en Pacientes con Trastornos del**  
**Sueño**

Tesis presentada por el Bachiller:

**Pastrana Montesinos, Kevin Alexander**

**ORCID 0009-0001-5169-3703**

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor (a):

**Mg. Guillen Núñez, María Elena**

**ORCID 0000-0003-0446-3777**

Arequipa- Perú

2024

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**  
**FARMACIA Y BIOQUIMICA**  
**TITULACIÓN CON TESIS**  
**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 29 de Septiembre del 2023

**Dictamen: 005772-C-EPFyB-2023**

Visto el borrador del expediente 005772, presentado por:

**2015101511 - PASTRANA MONTESINOS KEVIN ALEXANDER**

Titulado:

**ESTUDIO FARMACOLÓGICO, TOXICOLÓGICO Y GRADO DE DEPENDENCIA AL TRATAMIENTO DE ZOLPIDEM Y DOXILAMINA EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL SUEÑO**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA  
DICTAMINADOR**



**29285302 - GUTIERREZ ARANIBAR ROXANA JACQUELINE  
DICTAMINADOR**



**70541954 - CANDIA PUMA MAYRON ANTONIO  
DICTAMINADOR**



# Estudio Farmacológico, Toxicológico y Grado de Dependencia al Tratamiento de Zolpidem y Doxilamina en Pacientes con Trastornos del Sueño

## ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1 [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) 1%  
Internet Source

2 [juntafisicaconquimica.blogspot.com](http://juntafisicaconquimica.blogspot.com) 1%  
Internet Source

3 [es.readkong.com](http://es.readkong.com) 1%  
Internet Source

4 [www.revistaseden.org](http://www.revistaseden.org) 1%  
Internet Source

5 [dspace.uib.es](http://dspace.uib.es) 1%  
Internet Source

6 [sncpharma.com](http://sncpharma.com) 1%  
Internet Source

7 [dspace.unach.edu.ec](http://dspace.unach.edu.ec) 1%  
Internet Source

8 [repositorio.udec.cl](http://repositorio.udec.cl) 1%  
Internet Source

[digitum.um.es](http://digitum.um.es)

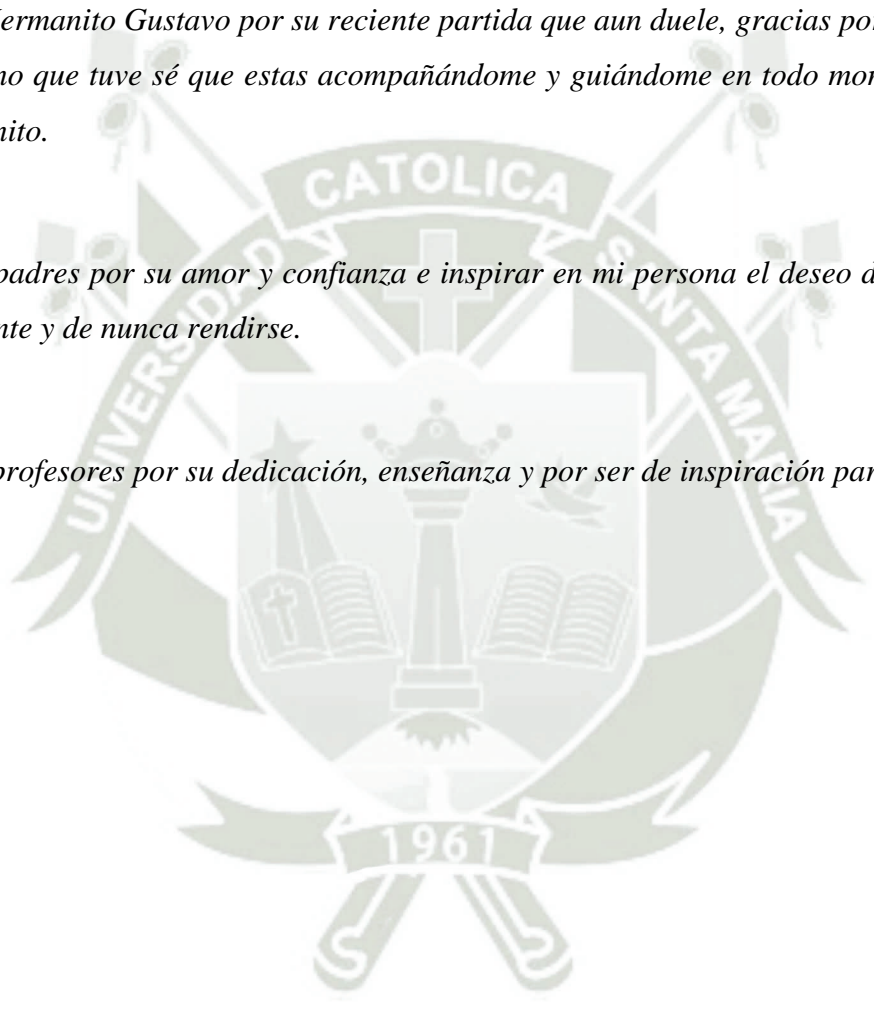
## DEDICATORIA

*A Dios, por acompañarme en cada paso que doy, por abrirme puertas y encontrar esa luz en mi camino, de ser mi soporte para seguir luchando y salir adelante.*

*A mi Hermanito Gustavo por su reciente partida que aun duele, gracias por ser el mejor hermano que tuve sé que estas acompañándome y guiándome en todo momento te amo hermanito.*

*A mis padres por su amor y confianza e inspirar en mi persona el deseo de superación constante y de nunca rendirse.*

*A mis profesores por su dedicación, enseñanza y por ser de inspiración para mí.*



## AGRADECIMIENTO

*Primero a Dios, por siempre iluminarme en cada paso que doy y nunca dejar que me rinda.*

*A mis padres Gustavo y Patricia por haberme dado la vida y por su amor infinito que me dan, los amo.*

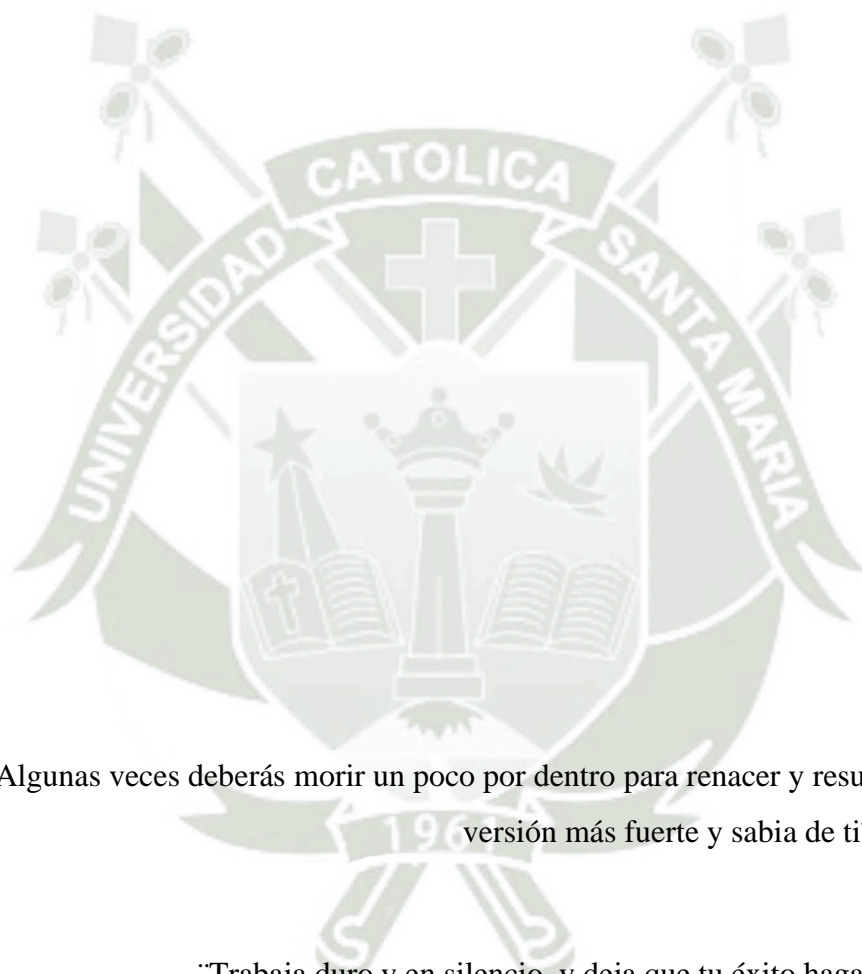
*A mi hermano Gustavo que siempre me demostró lo fuerte que era, por ser el mejor hermano te extraño mucho hermanito.*

*Agradezco a la Universidad Católica de Santa María junto a mi escuela Farmacia y Bioquímica, por darme los mejores maestros, quienes me transmitieron conocimientos y grandes valores, y permitirme conocer tan bonitas personas en los años de carrera gracias por ese lujo de pasar bonitos años que nunca olvidaré.*

*Agradezco a cada persona que se ha cruzado en mi camino, incluso a aquellos cuyos desafíos me han fortalecido y me han enseñado valiosas lecciones. A cada sonrisa compartida, cada gesto de apoyo, cada palabra de aliento les dedico este logro.*

*En especial a mi Asesora Mg María Elena Guillen Núñez por el apoyo brindado desde el día uno que la conocí ya en clases por sus maravillosas enseñanzas hasta hoy por el apoyo que me brinda siempre.*

*Agradezco a la Decana Dra. Angelica Corzo Salas por brindarme esa confianza y apoyo en clases y su amor por la enseñanza e inspiración.*



“Algunas veces deberás morir un poco por dentro para renacer y resurgir como una versión más fuerte y sabia de ti” **Aagan Shah**

“Trabaja duro y en silencio, y deja que tu éxito haga todo el ruido”  
**Jürgen Klaric**

## RESUMEN

El presente estudio de investigación documental bibliográfica, en la que se realizó una revisión de la literatura, utilizando la metodología PRISMA, de tipo descriptivo, el diseño se caracterizó por ser no experimental, cuyo propósito fue comparar los aspectos relevantes sobre el estudio farmacológico, toxicológico y su grado de dependencia durante el tratamiento del zolpidem y doxilamina en pacientes con trastorno del sueño. Se examinaron 162 documentos en la que la selección de la muestra fue de 70 documentos científicos. Entre los principales resultados se precisaron que algunos estudios determinaron que el trastorno del sueño se deriva del estilo de vida; que el tratamiento de doxilamina y zolpidem no mostraron efectos adversos. Se evidenció que es un tratamiento que tiene grado de dependencia leve, sin embargo, son medicamentos que se deben usar por un tiempo limitado. Entre las conclusiones se lograron identificar los orígenes y condiciones farmacológicas y toxicológicas del tratamiento de doxilamina y zolpidem, se analizaron las formas que se manifiestan el grado de dependencia y se realizó un análisis crítico de los documentos donde se comparó los dos tipos de tratamiento.

**Palabras Clave:** Farmacológico, Toxicológico, Grado de dependencia, Zolpidem, Doxilamina

## ABSTRACT

The present bibliographic documentary research study, in which a review of the literature was carried out, using the PRISMA method, being descriptive in nature, the design was characterized by being non-experimental, whose purpose was to compare the relevant aspects of the pharmacological study, toxicology and its degree of dependence during the treatment of zolpidem and doxylamine in patients with sleep disorders. 162 documents were examined in which the sample selection was 70 scientific articles. Among the main results, it was stated that some studies determined that the sleep disorder is derived from the eating style; that doxylamine and zolpidem treatment did not show adverse effects. It was evident that it is a treatment that has a mild degree of dependence, however, they are medications that must be used for a limited time. Among the conclusions, it was possible to identify the origins and pharmacological and toxicological conditions of the doxylamine and zolpidem treatment, the forms that manifest the degree of dependence were analyzed and a critical analysis of the documents was carried out where the two types of treatment were compared.

**Key words:** Pharmacological, Toxicological, Degree of dependence, Zolpidem, Doxilamine

## ÍNDICE

Dedicatoria.....	3
Agradecimiento .....	4
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
ÍNDICE.....	8
INTRODUCCIÓN.....	11
1. CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	14
1.1.1. Descripción del problema.....	15
1.1.2. Determinación del problema.....	15
1.1.3. Enunciado del problema .....	15
1.1.4. Justificación de la investigación .....	15
1.2. OBJETIVOS.....	16
1.3. MARCO TEÓRICO .....	17
1.3.1. Tipos de toxicidad: Toxicidad aguda, crónica y sub-crónica. ....	17
1.3.2. Los compuestos orgánicos y la toxicología. ....	18
1.3.3. Sustancias en los individuos y sus efectos.....	20
1.3.4. La exposición de compuestos tóxicos y su reacción fisiológica.....	21
1.3.5. Organizaciones y ciencias multidisciplinarias y ramas involucradas en la toxicología. ....	21
1.3.6. La farmacológica y toxicológica ante el trastorno del sueño.....	22
1.3.7. Principal funcionamiento de los fármacos doxilamina y zolpidem.	24
1.3.8. Reacciones toxicológicas de la doxilamina o zolpidem. ....	25
1.3.9. Componentes toxicológicos de la doxilamina. ....	26
1.3.10. Propiedades farmacológicas y datos farmacéuticos de la doxilamina.	28
1.3.11. Propiedades farmacológicas del zolpidem.....	29
1.3.12. Riesgos y dependencia del consumo de la doxilamina y zolpidem	30
1.3.13. Comparaciones farmacológicas de la doxilamina o doxilamina ...	30

1.3.14.	Efectos del Antihistamínicos AH1 .....	32
1.3.15.	Alteración del sueño y los efectos antihistamínicos .....	32
1.3.16.	Tratamiento con Histaminérgico (H-1) Doxilamina.....	33
1.3.17.	Efectos adversos de la doxilamina.....	33
1.3.18.	Características y etapas del sueño.....	34
1.3.19.	La fisiología del sueño y sus cambios en el sistema.....	35
1.3.20.	Acciones del sueño. ....	36
1.3.21.	Trastornos del sueño y su clasificación .....	37
1.3.22.	Tipos de trastornos del sueño y su descripción.....	37
1.3.23.	Trastornos del comportamiento del sueño REM .....	38
1.3.24.	Causas que originan los trastornos de sueño. ....	39
1.3.25.	Clasificación del Insomnio: .....	39
1.4.	HIPÓTESIS .....	41
2.	CAPÍTULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	42
2.1.	TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN.....	43
2.1.1.	Metodología <del>ssadas</del> <b>¡Error!</b> <b>Marcador</b> <b>no</b> <b>definido.</b>	
2.1.2.	Instrumentos.....	44
2.1.3.	Materiales de verificación.....	44
2.2.	CAMPO DE VERIFICACIÓN .....	46
2.2.1.	Ámbito .....	46
2.2.2.	Unidad de estudio .....	46
2.2.3.	Temporalidad .....	46
2.2.4.	Criterios de selección y extracción de datos .....	46
2.3.	ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	47
2.3.1.	Organización.....	48
3.	CAPÍTULO III RESULTADOS .....	49
3.1.	RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	50
3.2.	DISCUSIÓN.....	71
3.2.1.	Reseñas significativas para mencionar .....	71
3.2.2.	Propiedades farmacológicas de la doxilamina.....	73
3.2.3.	Clasificación farmacológica de la doxilamina.....	74
3.2.4.	Datos Farmacéuticos.....	74
3.3.	PERSPECTIVA FUTURA .....	87

CONCLUSIONES.....	89
RECOMENDACIONES .....	92
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	93



## INTRODUCCIÓN

Las sustancias farmacológicas y toxicológicas contienen propiedades que provocan adicción y abuso, que van desde compuestos cuyo consumo forma parte de los hábitos alimentarios o alcohol, hasta los medicamentos comercialmente disponibles como sedantes o analgésicos, pasando por sustancias sin beneficio terapéutico reconocido, cuya producción y distribución puede ser legal como la nicotina o ilegal como la heroína (1).

El abuso de sustancias es un grave problema de salud pública, que resulta en la pérdida o trastornos de sueño para muchas personas. Así, se estima que en el mundo existen alrededor de 205 millones de personas que consumen medicinas ilegalmente, de los cuales alrededor de 25 millones se convierten en adictos. Según las Naciones Unidas, el consumo de fármacos es uno de los veinte factores de riesgo para la salud a nivel mundial y uno de los diez que evoluciona rápidamente (2).

El Zolpidem es un hipnótico no benzodiazepínico, que es un fármaco psicotrópico y su uso es para el insomnio durante un tiempo razonable; de lo contrario, el empleo prolongado puede provocar adicción u otros efectos adversos; mientras que la Doxilamina cuyas propiedades son sedantes. Estos son productos farmacológicos que se recetan con frecuencia en todo el mundo; su uso irracional puede afectar, generando cambios fisiológicos que afectan algunos parámetros farmacocinéticos (4).

Se evidencia que existen repercusiones en el estado físico y emocional del uso y abuso del tratamiento en pacientes que presentan insomnio originando patologías. Por otro lado, las causas bioquímica y fisiopatológica de los trastornos del sueño es un estado de activación cognitivo, somático y cortical, que está determinada por el aumento de los sistemas nerviosos, central y periférico, teniendo en cuenta que la vigilia y el sueño se regulan a través de dos procesos fisiológicos (5).

Ahora bien, los trastornos de sueño son desórdenes que pueden presentar las personas por factores emocionales, sociales y personales; así como la presencia de enfermedades que alteran su funcionamiento (6). Especialistas de diferentes disciplinas han explorado sobre esta patología; expresando que repercute indudablemente en la salud y bienestar del individuo produciendo cansancio, falta de energía, fatiga, con posibilidades en padecer depresión, ansiedad, trastornos de memoria, irritabilidad, alteración del sistema nervioso, logrando un efecto en todos los aspectos de la vida (7).

Son muchos los especialistas que toman como medida de atención los tratamientos farmacológicos y toxicológicos. De hecho, en Estados Unidos, se han realizado algunos estudios, que reportan que más de 40 millones de habitantes padecen trastornos del sueño, así como 30 millones de personas en México (8). Ahora, a nivel mundial, el trastorno de sueño es de 46% al 50%; mientras que, en Latinoamérica, países como Argentina y Colombia, tienen un 40% respectivamente. En Brasil, del 4% al 9% de los adultos mayores sufren de apnea del sueño, lo que representa un riesgo para la salud (9). Sin embargo, solo una fracción del 22% de las personas en 2019 fue afectada por este trastorno y recibieron tratamiento personalizado.

Algunos expertos creen que la prescripción de estos fármacos para el insomnio no siempre es la adecuada; provocando abuso o dependencia por parte de los pacientes; por tanto, es posible que se convierta en una situación grave para la salud (10). De esta manera, todos deben ser conscientes de que el uso prolongado de estos medicamentos puede producir o promover los síntomas y signos de abstinencia; y a menudo pueden causar sueño fragmentado, fatiga crónica, irritabilidad, dolores de cabeza y somnolencia diurna excesiva (11).

En un estudio realizado por Bruque en la ciudad de Quito-Ecuador, señala que las alteraciones que suscitan por el trastorno del sueño se deben a ciertos grados de estrés o aquellas personas que desarrollan actividades laborales en horarios nocturnos, o en estudiantes de carreras con altos niveles de exigencias como las ciencias de la salud o las ciencias puras, conllevándolos a desmejorar su salud física y mental. Así mismo, indican que más del 50% de los estudiantes manifiestan sufrir de alguna alteración del sueño, insomnio, somnolencia diurna y ciertas parasomnias; evidenciándose que entre un 30 a un 40% de la población sufre de alguno de ellos (12).



# **1. CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## 1.1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

Principios y fundamentos que definen la toxicología

Desde Paracelsus (1493- 1541) se conoce por dosis que diferencian las toxinas de la cicatrización. Hoy se maneja la información ya otras cosas como la etapa de la vida, la edad, la alimentación, las enfermedades y los productos químicos, entre ellos.

Steven (14), en su estudio realizado en el año 2012, indica que la toxicología se puede definir como un estudio que se ocupa de los efectos nocivos para la salud provocada por los efectos tóxicos, físicos o químicos de una sustancia. Las complicaciones pueden variar desde la leucemia, enfermedad daño cerebral que puede conducir a una inteligencia deteriorada hasta la muerte.

En la toxicología representa una transición de una ciencia in vivo para dosis letal para mitad de la población de animales en condiciones experimentales de laboratorio, para una ciencia in vitro en la cual se estudia los eventos y procesos clave de la molécula diaria. Responde a los impactos sobre la salud humana y el medio ambiente, de manera, que se intenta unir estas diferentes experiencias (15).

Conocer el proceso de acción de la toxina puede demostrar afectación a los seres humanos o a los animales. También suele ser útil para el desarrollo de nuevos fármacos o terapias alternativas. La toxicológica tiene como objetivo determinar si un producto es lo suficientemente apto para permitir su uso o comercialización. Cada país tiene su propio organismo regulador, como la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) (EMEA) (16)

Es una disciplina científica de desarrollo reciente en donde los datos sobre su existencia se establecen desde épocas muy remotas; en los que se determinaron intoxicaciones por consumo de alcohol, alimentos, por mordeduras de insectos y reptiles. Por lo tanto, la toxicología es el estudio de los efectos peligrosos de las sustancias químicas en los seres vivos. La investigación toxicológica puede establecer un perfil de seguridad para un entorno determinado. Denominada como "La ciencia del envenenamiento". La toxicología es el estudio de los procesos químicos y fisiológicos que pueden provocar cambios patológicos en los seres vivos, los procesos que producen estos cambios y el contexto en el que ocurren, así como los procedimientos para investigar, evaluar y tomar decisiones. Estos fármacos se utilizan para evaluar el grado de toxicidad (17).

La toxicología utiliza la investigación toxicológica, los resultados de su evaluación y el conocimiento toxicológico para determinar la causa de la toxicidad y muerte por exposición, ingestión o control de sustancias tóxicas. La toxicología utiliza la investigación toxicológica, los resultados de su evaluación y el conocimiento toxicológico para determinar la causa de la toxicidad y muerte por exposición, ingestión o control de sustancias toxicas.

### **1.1.1. Descripción del problema**

Área del conocimiento

Área general : Ciencias Farmacéutica

Área específica : Farmacia Bioquímica

Especialidad : Químico Farmacéutico

Línea : Bioquímicas y Biotecnológicas.

### **1.1.2. Determinación del problema**

¿Cuáles son los aportes teóricos obtenidos en las últimas décadas sobre el estudio farmacológico, toxicológico y el grado de dependencia del zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño?

### **1.1.3. Enunciado del problema**

¿Cuáles son los orígenes y condiciones farmacológicas y toxicológicas del tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño?

¿Cómo se manifiesta el grado de dependencia de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño?

¿Qué tipo de análisis críticos se puede realizar de los artículos científicos relacionados con el grado de dependencia durante el tratamiento de zolpidem y doxilamina a en pacientes con trastornos del sueño?

### **1.1.4. Justificación de la investigación**

El presente estudio que trata sobre “El estudio farmacológico, toxicológico y su grado de dependencia durante el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño”, permitirá explorar sobre los aspectos significativos del tema, donde se evidencian que existen repercusiones en el estado físico y emocional del abuso del tratamiento en pacientes que presentan insomnio generando otras patologías.

Desde el ámbito social, este trabajo es indispensable ya que propone dar respuesta a la sociedad en general, mostrando con fundamentos teóricos los elementos que lo constituyen, de acuerdo con la problemática planteada determinando la postura y el sentido de soluciones de los organismos internacionales. Los motivos de esta investigación, también se deben en la necesidad de dar respuestas que reduzcan los gastos económicos que genera en las personas los niveles de dependencia. Metodológicamente se pretende evidenciar a través de los procesos científicos la veracidad del tema.

Esta investigación ofreció aportes significativos en diferentes disciplinas científicas, en el que, a través, de este estudio permitió acercarse a los principios teóricos sobre el tema y se estableció los avances académicos; ofreciendo una aproximación metodológica de la presente investigación contribuyendo ampliar la base del conocimiento a los fines de construir nuevos elementos sobre el presente tema, mediante artículos o documentos que contengan una visión crítica.

Es importante señalar, que la realización de este trabajo permitió conocer los estudios desarrollados en los últimos años relacionados sobre la farmacología, toxicología y el grado de dependencia del tratamiento zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño, evidenciándose que existen documentos que explican la importancia y el aporte para esta investigación, se seguirán los criterios que lo justifican:

Por su relevancia social que la información ofrece respuesta a la sociedad por sus estrategias que pueden dar respuestas a las dificultades que se puedan presentar sobre el tema para así apoyar a la ciencia y a las personas que lo requieren. Además, es esencial por los datos actualizados, de allí se extraerán para desarrollar el análisis crítico necesario y así lograr la reproducción teórica que indique algún tratamiento al respecto.

Asimismo, se pretende originalidad considerando los aportes científicos que se tienen sobre el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño, los cuales son limitados por ello es una investigación documental, siendo un estudio original y novedoso.

## **1.2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Identificar los aspectos relevantes sobre el estudio farmacológico, toxicológico y su grado de dependencia durante el tratamiento del zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño.

### **Objetivos específicos.**

- Esclarecer orígenes y condiciones farmacológicas y toxicológicas del tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño.
- Analizar las formas que se manifiestan el grado de dependencia de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño.
- Realizar un análisis crítico de los artículos científicos relacionados con el grado de dependencia durante el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño.

## **1.3. MARCO TEÓRICO**

### **1.3.1. Tipos de toxicidad: Toxicidad aguda, crónica y sub-crónica.**

Los estudios para analizar la toxicidad se han investigado frecuentemente en ratas; cuyo efecto tóxico es cuantificable y su parámetro es la muerte. Este tipo de experimento se presentó a un grupo de 10-20 animales cada uno y se debe examinar un conjunto de control de aproximadamente cinco fármacos xenobióticos diferentes al comienzo del estudio. La evaluación consistió en la examinación diariamente de los animales y se registraron los signos y síntomas de toxicidad. En el período de 14 días, se contó el número de animales sacrificados en cada grupo de vacuna y los resultados del panel de control se asignaron a los casos de animales sacrificados según la dosis. En los estudios de toxicidad, la dosis letal media se denomina dosis letal media o DL50, y es importante tener en cuenta que la dosis letal media del fármaco es una dosis estadística y no una dosis real.

Y es a partir de los estudios de toxicidad mencionados anteriormente que la mitad de los animales de evaluación mueren y la otra mitad sobrevive. Al introducir LD50, los animales de prueba y las transmisiones deben cerrarse. Esto se debe a que ambos son los determinantes de la LD50. Por ejemplo, el LD50 para el arsénico en la rata transmitida por vía oral se expresó como: LD50 oral, rata = 48 mg / kg. Los estudios toxicológicos incluyen ingestión, inhalación y / o absorción cutánea.

La investigación sobre la toxicidad en animales pequeños puede cubrir toda la vida adulta de la prueba (dos años para los ratones y dos años y medio para las ratas). La prueba de carcinogenicidad de fármacos (potencialmente carcinogénica) es una prueba de toxicidad diseñada para adultos en estudios con animales. La infección del estómago puede tomar

muchas formas, incluidas leucemia, cataratas, úlceras pépticas y problemas de desarrollo. Además, los xenobióticos pueden variar en dosis.

Por su parte, la toxicidad sub-crónica se refiere a la repetición de dosis del compuesto químico a probar normalmente por 90 días aproximadamente. Su objetivo es investigar la toxicidad en órganos, de acuerdo con los datos de dosis efecto diseñados con las pruebas de toxicidad crónica, incluidas por la estimación de un “nivel de efectos adversos no observados”, o NOAEL (por sus siglas en inglés). Se prueban al menos tres dosis: la dosis alta seleccionada que causa mortalidad en un 10% o menos; la dosis baja seleccionada no produce efectos tóxicos; una o más dosis intermedias; y un grupo control que no se expone al químico a probar. De manera, que se deben utilizar dos especies, tales como perros y ratas (grupos pequeños de 10 a 20 ratas y de 2 a 4 perros).

Po lo general, estas pruebas se aplican de forma separada entre machos y hembras porque el género puede afectar la vía de respuesta del cuerpo al químico tóxico. Observándose con cuidado a los animales y se registran los signos y síntomas de toxicidad. Se recolectaron las muestras de la sangre y se realiza el análisis durante intervalos regulares. Al finalizar los 90 días, todos los animales sobrevivientes se sacrifican y se hace la autopsia, incluyendo una examinación al microscopio de órganos y tejidos para caracterizar las patologías asociadas con la exposición al químico de prueba (17).

### **1.3.2. Los compuestos orgánicos y la toxicología.**

Los compuestos orgánicos según su toxicología contribuyen a la posibilidad de que sustancias o compuestos que causen daños o en su defecto que sean factores de peligrosidad, tomando en cuenta los aspectos físicos, del organismo afectado y ambientales. Entre el aspecto físico que influyen en toxicidad de las sustancias son aquellos, derivados de las propiedades físicas y químicas de las sustancias principalmente, el punto de ebullición (paso de estado líquido a gaseoso) y la presión de vapor. Entre los aspectos físicos están la cantidad de sustancia en la dosis, siendo un organismo vivo que produce un determinado efecto. Se define por dosis letal aquella cantidad de sustancia que origina el fallecimiento en los seres vivos (16).

Otro elemento es la potencia de la sustancia, la cual se define como la habilidad de la sustancia para causar efectos nocivos. La reactividad biológica se considera un factor fundamental pues es la capacidad de una sustancia para interactuar con el organismo sobre las enzimas o el DNA, el cual determina su efecto. Por otro lado, uno de los factores más

relevantes constituye las vías de ingreso, que es la manera que ingresan las sustancias al organismo, estas pueden ser por inhalación en forma de gases, humos, vapores, partículas y fibras cuyo tamaño es menor de 10 micras), dérmica (el ingreso de sustancias a través de la piel solo lo pueden hacer sustancias liposolubles (es decir compatibles con grasa) y oral (por la boca, al ingerir las sustancias).

El tiempo de contacto con la sustancia contaminante es otro factor y se conoce como exposición, puede ser aguda (por una sola dosis grande con efectos en las próximas 24 horas), repetida por periodos cortos (exposición a dosis bajas durante un periodo de 8 horas; los efectos tóxicos dependen del grado de exposición) y continua por periodos largos (exposición a bajas concentraciones de la sustancia durante largos periodos de tiempo; los efectos se pueden presentar en meses o años).

La cinética de la sustancia comprendida como los procesos que sufren las sustancias en un organismo vivo desde su ingreso hasta su eliminación (absorción, distribución, conversión metabólica y excreción) es uno de los factores determinantes de 14 estudio, la distribución de las sustancias se efectúa principalmente a través de la sangre, preferentemente a los órganos de alto flujo sanguíneo (encéfalo, riñones, hígado, entre otros). Por último, la selectividad del sistema es el factor que determina el sitio del cuerpo del organismo donde actúa la sustancia (17).

Los factores del organismo afectado, que influyen en toxicidad de una sustancia tienen que ver con la edad, por ejemplo, los niños y las personas de edad son las más afectadas al entrar en contacto con una determinada sustancia tóxica, en el primer caso estos no han desarrollado muchos de sus sistemas y no se ha alcanzado la madurez de los procesos metabólicos; mientras que los ancianos presentan disminución en sus defensas. Otro factor es el sexo, algunas sustancias se manifiestan con mayor agresividad en las mujeres que en los hombres y viceversa, tal es el caso de paranoia que afecta de una manera más severa a las mujeres (17).

Por otro lado, existe una sensibilidad personal muy alta. Algunas personas se ven más afectadas por la acción de determinados fármacos que otras debido a diferencias biológicas y genéticas, funciones metabólicas, estado del sistema inmunológico, salud, entre otros. La dieta es vital considerar, ya que una mala alimentación promueve los efectos nocivos de las drogas. Finalmente, las enfermedades pasadas y presentes son peligrosas. De hecho, determinadas enfermedades pueden provocar alteraciones en el organismo que favorezcan los efectos indeseables de determinados fármacos. Los

factores ambientales que inciden en el riesgo de contaminación son la humedad del ambiente (presión atmosférica, temperatura y humedad relativa). De hecho, algunos productos provocan su toxicidad con un aumento de temperatura.

La temperatura no solo afecta la velocidad de reacción, sino que también afecta la química al cambiar el área superficial de vasodilatación (para promover o reducir la caída de temperatura), alterando así el flujo sanguíneo y, por lo tanto, la composición química llegar al receptor. Un ejemplo de temperatura que altera el comportamiento de una sustancia es en la clorpromazina entre 20 y 25 ° C, así como depresión moderada y ataxia (los síntomas son síntomas provocados por la descoordinación de los movimientos corporales), pero por encima de los 30 ° C. se invierte con ira, convulsiones y muerte.

Asimismo, la presión atmosférica o el entorno en el que se encuentra una persona afecta la absorción y liberación de gases y vapores a través de los pulmones, y la misma reacción es proporcional a la alta velocidad de reacción. La toxicidad para el receptor puede aumentar a medida que aumenta en el hígado. En el caso de la fisiología, se refiere a: la tasa de toxicidad es el costo de una sustancia que provoca un efecto particular en el organismo (16).

### **1.3.3. Sustancias en los individuos y sus efectos.**

Las sustancias en un organismo se clasifican en:

Efectos tóxicos locales: Ocurre en áreas del cuerpo que ingresan al producto (químico).

Efectos tóxicos sistémicos: No es necesario que los efectos estén presentes en el sitio de almacenamiento, y el producto se absorbe y distribuye en el sitio de entrada (el plomo se almacena en los huesos, pero puede dañar los riñones y el cerebro causar daño).

Efecto corrosivo: Cuando el producto daña la piel y las mucosas

Efecto irreversible: Cuando se logra la normalidad de los órganos o sistemas una vez que cesa la acción de la sustancia tóxica

Efectos neuróticos: muchos productos pueden afectar el cerebro y la salud mental de una persona al afectar el sistema nervioso central o periférico. La neurotoxicidad puede ser grave o retardada.

Alergias: una condición médica que resulta de una reacción previa a un producto u otra sustancia similar (16).

#### **1.3.4. La exposición de compuestos tóxicos y su reacción fisiológica.**

Los posibles efectos tóxicos producidos por una exposición a una determinada sustancia son:

- Intoxicación aguda: Se presenta cuando se ha tenido una exposición de corta duración a una sustancia tóxica en alta dosis (inclusive sobredosis), con efectos en un plazo menor de 24 horas. Por lo general dan lugar a efectos locales y sistémicos en proporción directa a la dosis y la vía de ingreso.
- Intoxicación subaguda: Cuando se han experimentado exposiciones a una sustancia tóxica de manera frecuente o repetida y los efectos se presentan en el mediano plazo (semana o meses).
- Intoxicación crónica: Afectación de la salud por exposiciones repetidas durante largos periodos, pero en bajas dosis, a una sustancia tóxica y cuyos efectos se manifiestan en el largo plazo (años). Este tipo de intoxicación puede dar lugar a efectos reversibles e irreversibles (18).

#### **1.3.5. Organizaciones y ciencias multidisciplinarias y ramas involucradas en la toxicología.**

Entre las distintas organizaciones se pueden mencionar: OMS, FAO, EUROTOX, Institutos Nacionales de Toxicología, Servicios de Información Toxicológica. Se caracteriza por ser una ciencia multidisciplinaria la cual integra otras ciencias como: la química, biología, bioquímica, fisiología, farmacología, anatomía patológica, la genética, biología molecular. Entre sus áreas de intervención están la Toxicología Genética, Molecular, Inmunotoxicología, Neurotoxicología, entre otras.

Las ramas que se aplican en la toxicología son:

**Toxicología forense:** Está asociada con las áreas médicas y legales. Se encarga de detectar y evaluar la toxicidad originada en un ser vivo, por lo que determina la causa y efecto, mediante la clínica y el análisis clínico.

**Toxicología Clínica:** Es aquella que se encarga de neutralizar los efectos nocivos de un producto, se aplican terapéuticamente antitóxica, utilizando métodos analíticos e interpretación de resultados en contexto global. Está vinculada a la medicina y farmacoterapia, su objetivo es interferir la interacción tóxico-orgánico y así lograr un tratamiento y la interpretación de los resultados.

**Toxicología Ocupacional:** Se encarga de evaluar las intoxicaciones profesionales, se encarga de analizar los accidentes de trabajos o las enfermedades profesionales.

**Toxicología del Medio Ambiente:** Se encarga de investigar las causas que alteren el equilibrio del ecosistema

**Toxicología del Medio Ambiente**

Investiga causas que alteren el equilibrio de un ecosistema

**Toxicología Alimentaria:** Se dedica a los aspectos tóxicos de los componentes de los alimentos y hábitos nutricionales. Se preocupa de riesgos tóxicos vinculados a la ingestión de alimentos (16).

### **1.3.6. La farmacología ante el trastorno del sueño**

Existen varios tratamientos que se encargan de los trastornos del sueño, pueden ser no farmacológico y farmacológico.

- El primero tiende a tener menos efectos secundarios con bajos costos, menor riesgo de recaída; aunque su mejora efectiva se visualiza a largo plazo por su exigencia en los cambios de hábitos o estilos de vida. Entre las nuevas medidas adoptadas, se pueden destacar las siguientes:
- **Horas regulares:** es necesario tener hábitos en la rutina en el momento del sueño (levantarse y acostarse en una determinada hora).
- **Es fundamental que las condiciones ambientales sean adecuadas:** Relájese, evite ruidos en el ambiente, cree una temperatura cálida, con poca claridad y un lugar confortable.
- **Ingerir alimentos en horas específicas y evite abundantes comidas:** El alimento debe ser prudente antes de irse a dormir, debe evitar irse a la cama con hambre y tratar de comer alimentos ligeros (19).

Sustancias con efecto estimulante se debe prescindir entre ellos el café, té o cola, es fundamental restringir el consumo de alcohol por la noche como mecanismo hipnótico, no consumir cigarrillo, que sean nocivo con niveles estimulantes, es recomendable dormir un lapso de 8 horas.

El sueño muestra mejoría, si se reduce el tiempo de estar en la cama, si han pasado 30 minutos y no se ha quedado dormido, es importante que se levante, camine y vaya a otro

sitio de su residencia, puede realizar lecturas de interés; al sentirse somnoliento de nuevo, vuelva al dormitorio.

Evite las siestas, puede hacerlo después de comer durante una media hora.

No mire televisión, lea, escuche la radio, coma, hable por teléfono o discuta en la cama. Porque el subconsciente simplemente conecta la relajación, el dormitorio y la cama en una sola actividad.

Regularmente ejercitarse durante el día, y si lo realiza en horas nocturnas es esencial hacerlo de manera liviana tres horas antes de acostarse. Para irse a la cama, puede relajarse con terapias de respiración y preparación mental para ello.

Antes de acostarse, puede relajarse como rutina conciliando efectivamente el sueño (20) Por otra parte, es necesario evitar como medida coadyuvante para el insomnio, el tratamiento farmacológico; para ello, se toma en cuenta el tipo de insomnio tanto la duración del problema.

Su objeto principal es lograr un favorable equilibrio que puedan surgir entre los efectos secundarios, considerando el desarrollo de tolerancia, eficacia y la manifestación que sigue a la abstinencia y las adversas reacciones. Una adecuada atención farmacéutica permite alternativas viables para este tipo de pacientes ya que acceden a la posibilidad de dispensación activa u orientación farmacéutica, que suelen ser muy eficaces, logrando ausencia mayormente de efectos secundarios. Entre ellos se pueden mencionar los siguientes:

Valeriana officinalis: Sus propiedades se caracterizan por inducir el sueño. La acción sedante se cree que se debe a que posee los Valepotriatos y. Valérico. Su composición es clara, donde GABA se puede degradar o disminuir se recepción, aumentando su liberación. Las grandes cantidades de glutamina, hasta ahora se han detectado, que pueden ser transformadas en GABA y ser captadas por neuronas.

Pasiflora: trata los estados del estrés y sus síntomas, irritabilidad e inquietud que se presentan para la conciliación del sueño.

Melatonina: Durante la noche la glándula pineal es secretada, permite la sincronización del sistema circadiano, destacándose vigilia en el ritmo sueño. Ocurre en los niños, disminuye con los años y se degrada con la luz. Una dosis de melatonina es de 1 a 2 mg 30 minutos antes de acostarse. Una producción de suero retardada de 2 mg siguió a la

secreción de melatonina endógena y se alcanzaron niveles de melatonina plasmática similares durante la noche (21).

### **1.3.7. Principal funcionamiento del fármaco zolpidem y doxilamina.**

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC) responsable de comunicarse con las neuronas al disminuir o detener la transmisión, por lo que tiene un efecto sedante general en el cerebro. Como hipnótico y sedante para el organismo. Activa receptores específicos llamados GABA a, b y c. GABAA es un receptor contráctil porque se encuentra en la fase post-sináptica y tiene un canal de cloro compuesto por cinco subunidades.

Las combinaciones generalmente incluyen 2a-2b-1γ. Cuando el GABA se une a un sitio específico de actividad, los canales se abren, lo que permite que el cloro ingrese a la célula y se hiperpolarice, lo que produce efectos inhibidores. El fármaco más comúnmente utilizado para tratar el insomnio son las benzodiazepinas, que activan solo los receptores GABA. Ligandos a receptores en la frecuencia abierta de los canales IC y, por lo tanto, aumentan la transmisión GABAérgica inhibitoria (21).

Las benzodiazepinas tienen los mismos componentes de acción, con lo cual al momento de elegir una y otra se estudia sus propiedades farmacocinéticas; para la selección de un hipnótico, se van a tener en cuenta dos de sus características esenciales:

Las benzodiazepinas contienen el mismo ingrediente activo, por lo que se consideró la farmacocinética al elegir entre los dos. Se determinaron dos características principales para la selección del agente hipnótico.

Clasificación de las benzodiazepinas, por su duración de acción contamos con las cortas que son, midazolam, Lorazepam, las intermedias, el alprazolam, temazepam, y por ultimo las de larga duración, el diazepam y clonazepam. (22).

El zolpidem pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como hipnóticos no benzodiazepínicos o agonistas de los receptores de GABA, aunque tiene un mecanismo de acción similar al de las benzodiazepinas, su estructura química es diferente ya que tiene una acción de corta duración, con inicio de acción rápido, se prescribe generalmente por su menor potencial de dependencia y efectos secundarios en comparación con las benzodiazepinas. Aunque no es una benzodiazepina, se une a uno de los tres tipos de receptores centrales, mostrando una unión selectiva al subtipo de receptor.

Aunque el zolpidem es menos potente que las benzodiazepinas y no produce insomnio recurrente ni elimina los síntomas de los medicamentos, se cree que induce más sueño porque puede reducir la somnolencia diurna y sin alterar el ritmo del sueño del paciente mejor que eso. Los resultados positivos que ven se consideran la primera opción de hipnóticos para el desempeño y la evitación, especialmente en el insomnio crónico.

La doxilamina pertenece al grupo de los antihistamínicos de primera generación. Estos medicamentos son conocidos por su capacidad para bloquear los receptores H1 de la histamina y por su efecto sedante, lo que hace útiles tanto para tratar alergias como para ayudar a conciliar el sueño (23).

### **1.3.8. Reacciones toxicológicas del zolpidem y doxilamina.**

En cuanto al nivel toxicológico de Zolpidem, está relacionado con las benzodiazepinas, aunque la frecuencia y gravedad pueden variar de persona a persona. La reacción adversa es la prolongación de los efectos farmacológicos y afectan al sistema nervioso central. Por lo general, la mitad de los pacientes informan algo de debilidad el primer día de tratamiento.

La fuerza del efecto depende de la dosis utilizada y reduce el metabolismo, la vida media plasmática, que es mayor en personas con discapacidad, enfermedad hepática y ancianos. Los efectos secundarios comunes son insomnio, antecedentes de amnesia dificultad para respirar, sedación, letargo, alteración de la presión arterial, atención, debilidad muscular y supresión de la fase REM (24).

La doxilamina contiene hidrogenosuccinato de doxilamina, un fármaco activo que tiene un efecto sedante. Es importante tener en cuenta que la doxilamina puede tener efectos secundarios y, aunque no todas las personas tienen efectos secundarios, generalmente son leves, de corta duración y frecuentes el primer día de tratamiento.

Puede afectar hasta 1 de cada 10 personas y provocar efectos secundarios como fatiga, sequedad de boca, estreñimiento, ceguera, micción, aumento de las secreciones bronquiales, mareos, dolor de cabeza o dolor epigástrico, fatiga, insomnio y tensión.

Una de cada cien personas sufre fatiga (fatiga), edema periférico (edema de las extremidades), náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, tinnitus (tinnitus), hipotensión postural (reducción en reposo, pesadillas, debilidad), respiración) calor. También hay efectos secundarios raros (pueden ocurrir hasta en 1 de cada 100 personas: ansiedad (especialmente en niños y ancianos), temblores, convulsiones o problemas

hemorrágicos como anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia o agranulocitosis (ciertas citopenias) tiene (estimado a partir de los datos) malestar general.

Otras reacciones adversas generalmente ocurren cuando se usan antihistamínicos de otras generaciones (aunque no se observa doxilamina) tales como: arritmia (frecuencia cardíaca anormal), palpitaciones, reflujo gastroduodenal, función hepática anormal (ictericia colestásica), ECG prolongado del intervalo QT (trastornos cardíacos), disminución del apetito, aumento del apetito, mialgia (dolor muscular), trastornos de la coordinación, trastornos extrapiramidales (discinesias), parestesias, alteración de la coordinación de la actividad psicomotora (coordinación sensorial motora), depresión, reducción de la secreción bronquial, alopecia (caída del cabello), hiperhidrosis (sudoración excesiva), hipotensión (hipotensión o dermatitis alérgica, fotosensibilidad). La reducción de la dosis diaria puede disminuir la frecuencia y el alcance de las reacciones adversas (25).

### **1.3.9. Componentes toxicológicos de la doxilamina.**

La doxilamina es un comprimido, recubiertos con película, y son alargados. Cada uno contiene 25 mg de hidrogenosuccinato de doxilamina; en su forma farmacéutica se caracterizan por ser alargados y blancos. Entre sus datos clínicos tiene como indicaciones de tratamiento del insomnio que ocasionalmente se presenta en personas de 18 años o más.

Es suministrada a las personas mayores de 18 años, vía oral. La dosis oral recomendada es de 25 mg (1 comprimido). En caso de somnolencia durante el día, se recomienda reducir o aumentar la dosis a 12,5 mg durante al menos 8 horas antes de levantarse. La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Por lo general, varía de unos días a una semana, evitar tardar más de 7 días sin consultar a un médico. Los pacientes con problemas persistentes del sueño deben consultar a su médico.

En cuanto a la población pediátrica; no se ha establecido aún la seguridad y eficacia de la doxilamina en niños menores de 18 años y no debe utilizarse para ellos el tratamiento. Personas mayores de 65 años 2 de 10, por lo que corren el riesgo de desarrollar otras afecciones médicas que pueden recomendarse para la reducción de la dosis. Si ocurren efectos secundarios, se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg por día.

Aquellos que presentan insuficiencia hepática estos medicamentos normalmente son metabolizados por el hígado, la dosis debe reducirse hasta que el hígado sea funcional. Para un tratamiento rápido se debe tomar doxilamina con anticipación para prevenir las

náuseas matutinas, incluido el mal funcionamiento del paciente y los efectos farmacocinéticos del fármaco.

Forma de administración Vía oral. Los comprimidos deben tomarse 30 minutos antes de acostarse con abundante líquido (como agua). La doxilamina se puede tomar antes o después de una comida ya que no hay diferencia en la biodisponibilidad. La doxilamina no debe tomarse con alcohol. Está contraindicada durante el embarazo y lactancia.

Entre las precauciones especiales de empleo; se debe tener presente cuando se administre doxilamina a los siguientes pacientes: aquellos con Insuficiencia hepática y renal, a los antihistamínicos ocasionales, el aumento a la hiperexcitabilidad, incluso de antihistamínicos, que pueden reducir las convulsiones causadas por la epilepsia - QT prolongado, aunque esto no se observa efecto con la doxilamina, entran en juego otros fármacos antiinflamatorios que pueden reducir el efecto a largo plazo. La Hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas, enfermedad cardiovascular, asma, neumonía y enfisema, glaucoma de ángulo cerrado, incontinencia urinaria.

Dado que los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (especialmente aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina), se recomienda un examen temporal de la función auditiva. Los antihistamínicos H1 pueden provocar síntomas de deshidratación e insolación debido a la reducción de la sudoración por sus propiedades anticolinérgicas. En caso de somnolencia durante el día, se recomienda reducir la dosis o adelantar la dosis para dejar al menos 8 horas antes de levantarse.

Se debe evitar el alcohol durante el tratamiento, tener precaución en personas mayores de 65 años, ya que son más susceptibles a los síntomas no deseados de este fármaco. La recomendación es tomar menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta. En otras palabras, es básicamente "blanco de sodio". Las interacciones con otras medicinas pueden aumentar los efectos de la doxilamina de una manera no saludable y no deben tomarse mientras se ingiere doxilamina.

La administración de epinefrina no debe utilizarse para tratar la hipotensión en pacientes que toman doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede reducir la presión arterial. Sin embargo, la noradrenalina puede utilizarse para tratar la depresión grave. Aunque este efecto no se recomienda con la doxilamina, ya que muchos antibióticos

pueden prolongar el período QT, debe evitarse el uso de medicamentos combinados que prolonguen el período QT (por ejemplo, hiperlipidemia o ciertos neurolépticos).

Los antihistamínicos pueden interactuar con el alcohol y otros depresores del SNC (incluyendo barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos opioides, antipsicóticos, procarbazona). Los fármacos antihipertensivos que afectan al sistema nervioso central, como guanabenz, clonidina o alfa-metildopa, pueden potenciar el efecto sedante al tomar antihistamínicos. El efecto anticolinérgico puede mejorar cuando la doxilamina se usa en combinación con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, enfermedad antiparkinsoniana, IMAO, neurolépticos o antiespasmódicos atropina, disopiramida).

### **1.3.10. Propiedades farmacológicas y datos farmacéuticos de la doxilamina.**

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: la doxilamina es un antihistamínico con actividad antiinflamatoria, reversible y antagonista inespecífica del receptor de histamina H1 (26).

**Efectos farmacodinámicos** Tiene propiedades hipnóticas y sedantes y antieméticas y anticolinérgicas. La doxilamina puede atravesar la barrera de las células sanguíneas y activar la base del receptor H1, lo que produce sedación. Parece que el efecto sedante puede producirse por antagonismo de los receptores de serotonina y los receptores muscarínicos. Eficacia clínica y seguridad. La doxilamina es beneficiosa para reducir la aparición del sueño y aumentar su profundidad y duración.

#### **Farmacocinética**

**Liberación:** La forma farmacéutica de la doxilamina se presenta comúnmente en comprimidos recubiertos. La liberación del fármaco ocurre en el tracto gastrointestinal tras la administración oral

**Absorción:** Velocidad y Extensión: La doxilamina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas generalmente entre 1 a 3 horas después de la ingesta. Biodisponibilidad: La biodisponibilidad es relativamente alta, lo que significa que una buena parte del fármaco entra en circulación sistémica. (26).

**Distribución:** Volumen de Distribución: La doxilamina se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo. Tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que

contribuye a sus efectos sedantes. Unión a Proteínas: Se une en gran medida a proteínas plasmáticas, lo que influye en su acción y duración de efecto.

**Metabolismo: Proceso Metabólico:** La doxilamina se metaboliza principalmente en el hígado. Su metabolismo puede implicar reacciones de hidroxilación y conjugación.

**Metabolitos:** Los metabolitos son generalmente inactivos y se preparan para la eliminación.

**Excreción:** La doxilamina se excreta principalmente a través de los riñones. Tanto el fármaco sin modificar como sus metabolitos se eliminan en la orina. **Vida Media:** La vida media de eliminación es aproximadamente de 10 a 12 horas, aunque puede variar según la edad y las condiciones de salud del paciente (26).

### 1.3.11. Propiedades farmacológicas del zolpidem.

El zolpidem es un fármaco hipnótico similar a las benzodiazepinas. Los estudios clínicos han demostrado que existe un efecto sedante a dosis inferiores a las necesarias para producir efectos antiinflamatorios, relajantes musculares o ansiolíticos.

Propiedades farmacodinámicas, el zolpidem actúa como agente hipnótico que se une de manera selectiva a los receptores GABA-A un tipo de receptor en el SNC que media la acción del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) al unirse a estos receptores el zolpidem potencia la acción de GABA aumentando la inhibición neuronal, lo que produce efectos sedantes.

El uso de zolpidem junto con alcohol y otros sedantes como benzodiazepinas y opioides puede aumentar la sedación al potenciar el efecto de zolpidem. Esta combinación puede resultar en un incremento de la somnolencia y disminución de alerta. Combinar con medicamentos que prolongan el intervalo QT como ciertos antidepresivos y antibióticos puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas. Suplementos como la valeriana, utilizada comúnmente para la ansiedad puede potenciar los efectos sedantes del zolpidem (27).

Propiedades farmacocinéticas Liberación: Forma farmacéutica, se presenta generalmente en comprimidos, que se liberan en el tracto gastrointestinal tras la administración oral.

Absorción: Se absorbe rápidamente, con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas aproximadamente entre 1 a 3 horas después de la ingesta. Biodisponibilidad, del 70 a 80% lo que significa que una gran parte del fármaco llega al torrente sanguíneo.

Distribución: Se distribuye ampliamente en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, debido a la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, se una en un 92-98% a proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina.

Metabolismo: Se metaboliza en el hígado principalmente por enzimas del citocromo P450 generando metabolitos inactivos. Su duración de efecto es breve debido su metabolismo rápido

Excreción: Se excreta principalmente a través de los riñones, tanto el fármaco sin modificar como sus metabolitos. Vida media de eliminación es corta, aproximadamente 2 a 3 horas (27).

El zolpidem tiene un perfil farmacocinético que permite un inicio rápido de acción y una duración breve, que lo hace adecuado para el tratamiento del insomnio. Su absorción y metabolismo son factores clave en su efectividad y seguridad.

### **1.3.12. Riesgos y dependencia del consumo de la doxilamina y zolpidem**

Existe una serie de riesgos en el uso y abuso de estos fármacos ya que esta genera dependencia por la adaptación fisiológica que se establece en el organismo; donde el uso extendido de estos medicamentos y al interrumpirse abruptamente, los cuales pueden tener un gran impacto en la dieta de las personas. A partir de ahí, comienza una cierta tolerancia, y cuando no lo consumes, los síntomas desaparecen. También puede ocurrir con dosis bajas y tratamiento a corto plazo y se asocia con la eliminación de los síntomas que ocurren tarde al final del tratamiento (28).

El uso constante de este tratamiento puede generar el deterioro cognitivo de las personas, afectando la atención y la memoria, así como el riesgo en que las personas puedan presentar demencia, situación que aumenta cuando el tratamiento es instaurado para tratar los síntomas iniciales acompañadas de otras patologías como ansiedad, insomnio y depresión; así como también, se genera un deterioro en el equilibrio y síndrome de abstinencia. (29).

### **1.3.13. Comparaciones farmacológicas de la doxilamina**

Este producto es un derivado de etanolamina con actividad bloqueante sobre el receptor de histamina H1, que promueve la vasodilatación, la permeabilidad aumentada de las paredes capilares y la sensibilización de los receptores del dolor. Eso puede reducir los síntomas alérgicos de enrojecimiento, edema y reacciones cutáneas. La doxilamina

también tiene efectos sedantes y antieméticos. Está indicada como tratamiento a corto plazo de insomnio ocasional en personas con falta de dormir fácilmente; utilizado como farmacoterapéutico por tener un grupo antihistamínicos para uso sistémico, éteres de aminoalquilo, cuyo código es ATC: R06AA09 (30).

En su versión modificada se refiere a una versión genérica forma farmacéutica via oral de succinato de hidrógeno de doxilamina de 25 mg. El producto de referencia es “Doxilamina 25 mg, polvo efervescente” de Esteve S.A., el cual fue registrado 1996 en España, pero luego fue retirado por razones de marketing el 8 de noviembre de 2011. En Alemania, sin embargo, fue denominado como “Gittalun Trinktabletten”, ya que tales comprimidos efervescentes de 25 mg están autorizados desde el 20 de septiembre de 1982, hasta la fecha comercializado por Hermes Arzneimittel.

Las pruebas de control y las especificaciones para el producto de la sustancia farmacéutica están adecuadamente redactadas donde se han realizado estudios de estabilidad con el fármaco determinándose sin cambios significativos en ningún parámetro. Es aceptable una vida útil de 24 meses para el medicamento.

Por otra parte, las características farmacológicas y toxicológicas de la doxilamina están bien establecidas y se ha confirmado que no hay nuevos excipientes incluido en el producto farmacéutico. También se encuentra disponible un CEP para el fármaco.

Las propiedades de la doxilamina se reflejan satisfactoriamente en las instrucciones de uso del principio activo, durante el embarazo y la lactancia, siempre y cuando con la intervención de un médico.

Para su aprobación y respaldo de comercialización de este producto se realizaron un estudio de bioequivalencia comparando el producto de prueba, hidrogeno succinato de doxilamina 25 mg de polvo efervescente con la referencia producto, Doxilamina 25 mg polvo efervescente de Esteve S.A., España. Después de la administración oral, la doxilamina se desintegra rápida y casi completamente.

El comienzo de la acción es dentro de los 30 minutos y el efecto dura de 3 a 6 horas. El metabolismo se produce principalmente en el hígado. Su eliminación en el organismo es de 10 a 13 horas aproximadamente en adultos y jóvenes sanos, aumentando en adultos mayores de 12-16 horas aproximadamente. El principio activo se excreta principalmente en la orina como doxilamina inalterada (aproximadamente 60%). En humanos, solo pequeñas cantidades se excretan en las heces.

La aplicación contiene una revisión adecuada de los datos clínicos publicados. El estudio de bioequivalencia muestra que el producto de prueba Doxilamina Neuraxpharm 25 mg polvo efervescente es bioequivalente al de referencia producto Doxilamina 25 mg polvo efervescente con respecto a la velocidad y el grado de absorción en ayunas es bien tolerado (30).

#### **1.3.14. Efectos del Antihistamínicos AH1**

Se cree que una de las reacciones adversas más comunes es la primera generación de antihistamínicos, es decir, el letargo, por lo que para explicar su amplia aplicación en el tratamiento del insomnio, las más utilizadas son la clorfeniramina, hidroxizina, doxilamina e isopropil diazina y difenhidramina; la desventaja de definir estos medicamentos es el rápido desarrollo de la tolerancia hipnótica, que puede completarse después de tres días de tratamiento, lo que hace que el medicamento se detenga repentinamente y cause insomnio de rebote (31).

#### **1.3.15. Alteración del sueño y los efectos de doxilamina y zolpidem**

Los antihistamínicos, como la doxilamina, los hipnóticos como el zolpidem son comúnmente utilizados para tratar los trastornos del sueño debido a sus propiedades sedantes. Sin embargo, su uso puede provocar tanto beneficios como efectos que alteran el sueño.

Efectos beneficiosos referente a la doxilamina; Inducción del sueño, la doxilamina actúa como un sedante al bloquear los receptores de histamina H1 en el cerebro, lo que facilita la conciliación del sueño. Aumenta la duración del sueño a personas con insomnio ocasional y promueve el sueño más profundo (32).

Al igual que la doxilamina, el zolpidem induce rápidamente al sueño debido a que actúa sobre los receptores GABA-A facilitando la conciliación, mejora la duración del sueño y menor impacto en la fase REM del sueño, lo que resulta un sueño de mejor calidad.

Los efectos negativos de la doxilamina como el zolpidem, es al día siguiente tienen un efecto secundario como la somnolencia excesiva. La doxilamina interfiere en la fase REM lo que causa que no sea un sueño reparador. Ambos medicamentos alteran los efectos cognitivos como la memoria y la concentración. Aunque el zolpidem y la doxilamina pueden ser efectivos para el sueño, su uso excesivo puede alterar el ciclo del sueño y afecta la calidad del mismo.

### **1.3.16. Tratamiento con Histaminérgico (H-1) Doxilamina.**

La doxilamina es un derivado de etanolamina que bloquea de forma competitiva, reversible e inespecífica los receptores H1, reduciendo así los efectos sistémicos de la histamina. Produce vasconstricción y disminución de la permeabilidad vascular, lo que reduce el enrojecimiento y el edema asociados con las alergias. Alivia en cierta medida los síntomas asociados a procesos alérgicos, como ojos rojos o congestión nasal. También tiene efecto broncodilatador y reduce el picor. Puede atravesar la barrera hematoencefálica y afectar a los receptores H1 centrales, lo que produce anestesia.

La doxilamina puede atravesar la barrera hematoencefálica y afectar a los receptores H1 centrales, lo que produce anestesia. Parece que el efecto sedante se debe al antagonismo de los receptores muscarínicos y de serotonina. El bloqueo de los receptores centrales H1 y colinérgicos puede producir un efecto antiemético, que, sin embargo, no se ha demostrado completamente.

No se debe tomar doxilamina si es alérgico a algunos de estos medicamentos. Es importante consultar a un especialista antes de iniciar este tratamiento. Puede tomar este medicamento en cualquier momento y padece insuficiencia hepática y renal, epilepsia, prolongación del intervalo QT (problemas cardíacos), hipoglucemia de potasio u otras alteraciones electrolíticas, enfermedad cardíaca y presión arterial alta, asma, neumonía (enfisema) y enfisema (afecta los pulmones y la respiración dificultando la realización). Glaucoma (presión intraocular alta), incontinencia urinaria y agrandamiento de la próstata (anomalías de la próstata). Úlcera péptica (erosión del estómago o comienzo del tracto intestinal) (25).

### **1.3.17. Efectos adversos de la doxilamina.**

Como todas las drogas, la doxilamina es algo que puede sufrir reacciones adversas cualquier persona, pero también puede ser peligrosa. Entre los efectos secundarios de la doxilamina, la doxilamina suele ser moderada y suele estar destinada al primer día de tratamiento. Efectos secundarios (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): efectos secundarios como fatiga y sequedad de boca y estreñimiento, ceguera, incontinencia urinaria, aumento de las deposiciones, dolor de cabeza, temblores en las manos y nerviosismo.

Efectos secundarios (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): cansancio periférico (fatiga), edema periférico (brazos y piernas), náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea,

tinnitus (zumbido en los oídos), presión. Presión (por cambios de postura), diatrama (doble vista), digestión (malestar estomacal), relajación y observación (problemas respiratorios). Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): irritación (especialmente en niños y ancianos), temblores, convulsiones o problemas sanguíneos como anemia hemolítica.

Efectos adversos (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): fatiga periférica (fatiga), edema periférico (brazos y piernas), náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea, acúfenos (acúfenos), hígado. Ansiedad (cambios en el cuerpo), diafragma (diplopía), gastrización, reposo y observación (problemas respiratorios). Efectos adversos raros (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 1.000 personas): urticaria (especialmente en niños y ancianos), temblores, convulsiones o problemas sanguíneos como anemia hemolítica.

Efectos secundarios para frecuencias desconocidas (en función de la información existente es inestimable la frecuencia en función de los datos existentes) un sentido general de desorden.

Otros efectos nocivos que ocurrieron utilizando el anclaje en general, aunque no se ven con la doxilamina, de la siguiente manera: el corazón (cambio de frecuencia cardíaca), la nostalgia del corazón, el separador QT, aumento del apetito, crecimiento (dolor muscular), coordinación no especificada, trastorno externo (trastornos de movimiento), dos pisos (sentimientos anormales), que son actividades psicológicas (depresión), participación y rechazo, el estado (pérdida de cabello), la inflamación de la piel sensible, sudor excesivo, la sensibilidad o la presión arterial baja (25).

### **1.3.18. Características y etapas del sueño**

La representación del sueño es muy importante y se caracteriza por una necesidad urgente de dormir, en la que las personas necesitan dormir durante muchas horas en busca de un lugar confortable, cálido, confortable y tranquilo. El sueño se considera un hábito que requiere descanso, lo que anima a las personas a encontrar el mejor lugar para desarrollar el hábito (33).

El dormir se constituye por tres etapas:

- Estado de vigilia: que se define por presentar dos actividades denominadas alfa y beta; donde la primera es una actividad eléctrica sincronizada que se establece en el momento de la relajación o cuando no existen actividades cerebrales excesivas, produciendo en ondas entre 8 y 12 Hz. Mientras que la actividad beta se origina

desincronizadamente con ondas entre 13 y 30 Hz donde hay actividades con altos niveles de concentración.

- Sueño no REM: consta de tres fases; la primera es la actividad Theta, que se libera con ondas entre 3,5 y 7,5 Hz y se define por la transición entre el insomnio y el dormir. El segundo también ocurre antes de las ondas Theta según los usos del sueño, se producen con disparos cortos de ondas entre 12 y 14 H y los complejo K, siendo ondas repentinas liberadas durante esta etapa. A partir de ahí, se forman ondas delta. Este último puede irse a dormir según la onda lenta que se produce según la onda delta de gran amplitud con una frecuencia de 3,5 Hz (33).
- Sueño REM: Aproximadamente 90 minutos después de quedarte dormido, entra en la fase REM, donde la actividad cerebral aumenta y se asemeja con la vigilia. Los ojos se mueven rápidamente bajo los párpados, y es en esta fase donde ocurren la mayoría de los sueños vividos. Esta fase REM es vital para la consolidación de la memoria y el procesamiento emocional. Para el control del sueño, se establecen diversos neurotransmisores, como:
  - Adenosina: es esencial y contribuye en la regulación del sueño debido a su acumulación extracelular durante el día, actúa como inhibidor neural que da paso a la somnolencia nocturna.
  - Acetilcolina: juega un papel importante en la activación y desincronización cortical y la actividad del hipocampo durante el sueño REM.
  - Noradrenalina: Su actividad es alta durante el estado de vigilia y disminuye hasta llegar al sueño REM, función clave para parálisis muscular y reducción de excitación.
  - Serotonina: Se libera en mayor cantidad durante las fases de sueño NO REM y su actividad disminuye en REM y regula la excitación y el estado de alerta y entra un sueño mas profundo.
  - Histamina: Se libera durante la vigilia y disminuye en sueño REM y promueve la alerta y la atención, pero se disminuye durante el sueño, lo que permite que el cuerpo descanse. Y promueve la liberación de acetilcolina y ayuda a modular la actividad cerebral, inhibiéndola. (33).

### **1.3.19. La fisiología del sueño y sus cambios en el sistema.**

En el sueño ocurren algunos cambios a nivel fisiológico en el sistema como:

Cardiovascular: La frecuencia cardiaca disminuye durante el sueño NO REM debido a la activación del sistema nervioso, lo que permite una mayor relajación. La presión arterial

generalmente baja en NO REM, aumenta en REM, esto ayuda en la recuperación del corazón. (34).

Sistema respiratorio: La frecuencia respiratoria disminuye en NO REM, con hipotonía en los músculos respiratorios, lo que reduce la ventilación. El patrón respiratorio es irregular en REM ya que puede ser más rápidas o menos rítmicas. La ventilación global disminuye durante el sueño, sin embargo el cuerpo se adapta a estos cambios en condiciones normales. (34).

Función renal: en las diferentes fases del sueño hay una disminución en la producción gradual de orina, perfusión sanguínea renal, excreción de sodio, cloro, potasio, calcio y filtración glomerular, no obstante, hay un aumento en la concentración y reabsorción de agua, hormona antidiurética (34).

Termorregulación: La temperatura corporal desciende durante el sueño, generalmente entre 1 y 2 grados centígrados. Debido a los cambios circadianos, la termorregulación adecuada es esencial para un sueño reparador y para prevenir el insomnio relacionado al calor (34).

#### **1.3.20. Acciones del sueño.**

El sueño tiene como objetivo reparar el organismo para mantener el equilibrio en el organismo: entre las acciones del sueño se encuentran las funciones psicológicas y fisiológicas. Psicológicamente, señala que conocer información en los sueños es difícil de interpretar, amplía el significado y, a menudo, se debe a múltiples interpretaciones, como regula las emociones, reduce el estrés, y es una vía para abordar problemas no resueltos o conflictos internos para finalmente ser un soporte para la salud mental.

Por otro lado, las contribuciones proporcionadas por la teoría de Freud donde destaca que los sueños estresantes ocurren cuando cae la censura, lo cual sigue siendo significativo. En la actividad física, se apoya en la noción de que el sueño REM mejora la memoria y la recuperación de la memoria después de una buena noche de sueño. Sin embargo, el papel importante del sueño REM se considera actividad física y es proporcionar el apoyo mental necesario para recuperarse del sueño (35).

De esta manera, García (35) indica que las principales funciones del sueño es reestablecer la energía celular que restaura la homeostasis en el sistema nervioso central y el resto de los tejidos activa los procesos de aprendizaje y memoria y resuelve problemas reprimidos.

Todo esto demuestra que el sueño se recupera y beneficia al cuerpo y la mente humanos a diario.

### 1.3.21. Trastornos del sueño y su clasificación

Los trastornos del sueño se pueden definir como una condición médica que afecta el proceso del sueño en humanos debido a debilidad física, problemas funcionales, estilo de vida deficiente como trabajos nocturnos (36). Para ello requiere la realización de distintos estudios o diagnósticos con equipos e instalaciones especiales, existen escalas y cuestionarios que logran evaluar de forma subjetiva la probabilidad del trastorno del sueño tomando en cuenta los síntomas asociados que repercuten en las funciones del individuo. Entre sus clasificaciones se encuentran los malos hábitos y calidad de sueño, la parasomnia y los grupos de trastornos del sueño asociados al proceso de tratamiento.

### 1.3.22. Tipos de trastornos del sueño y su descripción.

Pueden describirse de la siguiente manera:

**Insomnio:** La privación regular del sueño puede restaurar la fuerza y un estado representativo normal. Se divide en primario y secundario. La condición principal es la incapacidad para conciliar el sueño después de quedarse dormido o despertarse de un sueño, y la condición secundaria es la incapacidad para conciliar el sueño debido a la medicación. El tratamiento para el insomnio puede incluir cambios en el estilo de vida o en algunos casos ciertos medicamentos como hipnóticos, benzodiazepinas y algunos medicamentos de venta libre, como medicamentos para el comportamiento, el sueño o la inquietud. Se caracteriza por la imposibilidad de dormir bien incluso en el medio ambiente, lo que provoca fatiga y agotamiento (37).

**Apnea del sueño:** La apnea del sueño es una afección en la que su cuerpo que caracteriza por interrupciones repetidas de la respiración durante el sueño (33). Se refiere al momento en que la faringe se cierra durante más de 10 segundos durante el sueño debido a cambios funcionales y físicos debido a que el esófago desaparece con mayor facilidad y suele asociarse a diversos misterios, lo que resulta en una mala calidad de vida y problemas académicos y de comportamiento.

Para ser diagnosticado con apnea, debe tener al menos 5 intervenciones en las vías respiratorias por hora en su ciclo de sueño. Algunos síntomas incluyen: sed, dificultad para moverse, micción nocturna (adultos), nicturia (niños), insomnio, ERGE, polidipsia nocturna, sudores nocturnos, congestión nasal, también salivación, pesadillas, insomnio,

fatiga o fatiga, dolor de cabeza, irritabilidad, somnolencia, depresión, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, disminución de la libido o impotencia, sequedad de garganta y boca por la mañana (38).

**Narcolepsia:** es un trastorno que la persona presenta episodios de sueños entre 2 a 5 minutos repentinamente. En algunos casos, esto se debe a la ausencia de niveles de orexina en el cuerpo (33). Algunos síntomas pueden incluir fatiga excesiva, debilidad muscular, dificultad para dormir por la noche y somnolencia.

**Cataplejía:** Es la distonía bilateral asociada con el sueño REM que ocurre en inapropiados momentos, pero conserva el contenido de la memoria; Puede ser causado por ciertas emociones autoinfligidas, como la ira, la risa o la conmoción. Algunos síntomas incluyen dificultad para respirar, sudoración, palpitaciones, temblores o entumecimiento (33).

**Parálisis del sueño:** Es un fenómeno que ocurre cuando una persona se encuentra consciente pero incapaz de moverse o hablar al despertar o quedarse dormido, durante la transición entre el sueño REM y la vigilia, pero los músculos no se mueven, por lo general duran de 20 a 30 segundos a 10 minutos. Esta condición suele ir acompañada de alucinaciones hipnóticas que añaden estrés o malestar a la persona que la padece (39).

### 1.3.23. Trastornos del comportamiento del sueño REM

Esta es una condición en la que el paciente ya no se paraliza debido a un sueño REM irregular. Aunque no se ha encontrado una causa específica para esta afección, se cree que se debe a una lesión o una anomalía en el sistema inmunológico durante el sueño REM en el cerebro. Se caracteriza por la presencia de acciones durante el sueño a simple vista, acciones realizadas por una persona en relación con los sueños que ve. Además, una persona que se levanta recuerda lo que ha visto y soñado de sí misma, pero solo lo describe como una pesadilla (35).

**Somnolencia diurna excesiva:** Se define como la incapacidad de una persona para permanecer despierta y alerta durante el día, cambios en el ritmo circadiano o el uso de ciertos medicamentos. Tiempo de respuesta, problemas de mantenimiento, mal funcionamiento, problemas de rendimiento y memoria, almacenamiento de archivos pequeños y otros problemas (40).

**Síndrome de piernas inquietas:** es una enfermedad mental que provoca estrés, una incomodidad que requiere mover las extremidades en reposo, lo que hace que la persona

se sienta incómoda durante todo el día, y la sensación de esta molestia es provocada únicamente por el movimiento de las piernas. Estos síntomas pueden afectar la calidad de vida de una persona, ya que pueden provocar insomnio, fatiga, depresión, pérdida de audición e hiperactividad (33).

**Sonambulismo:** ocurre cuando hay un conflicto de conciencia cuando la persona está dormida y es el resultado de una mezcla de sueño y vigilia. Esto ocurre durante generalmente en la fase de sueño no REM y camina hasta 30 minutos cuando tiene dificultad para comunicarse o despertar al paciente. La persona tiene amnesia por el evento.

**Terrores nocturnos:** es un problema que generalmente ocurre en la primera mitad de la noche y ocurre con mayor frecuencia en niños. Estas convulsiones son causadas por estrés, gritos, llantos, incontinencia causada por un tercero que intenta distraer al paciente y despertar con sudores o taquicardia. Hay una emoción parcial al final de este episodio, acompañada de frustración, confusión y olvido de lo sucedido (41).

#### **1.3.24. Causas que originan los trastornos de sueño.**

Las causas comunes de insomnio incluyen ansiedad, hipertiroidismo, psicosis y malestar gastrointestinal. La hipersomnía puede estar asociada con ansiedad o depresión. El ronquido es causado por el tratamiento temporal de la neumonía, especialmente en hombres mayores de 40 años, o en personas obesas, que tienen apnea obstructiva del sueño (42).

#### **1.3.25. Clasificación del Insomnio:**

Según la última clasificación internacional de trastornos del sueño, ICSD-37, los efectos a largo plazo del insomnio incluyen el insomnio primario y sus comorbilidades, fueron separados en

##### **Distribución ósea del insomnio:**

Según la última Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, ICSD-37, El insomnio se clasifica en varias categorías:

- Trastorno de insomnio primario
- Trastorno de insomnio secundario
- Trastorno de insomnio agudo
- Trastorno de insomnio crómico

➤ Trastorno de insomnio comportamental

**Clasificación del insomnio:**

**Trastorno de insomnio primario** Insomnio que no es consecuencia de un trastorno médico o psiquiátrico, se considera un trastorno independiente, donde el problema del sueño es la principal preocupación. A menudo se relaciona con factores como estrés o alteraciones en el ritmo circadiano y característico que ocurre al menos tres veces por semana.

**Trastorno de insomnio secundario** Insomnio que es consecuencia de otra afección médica o psiquiátrica, como ansiedad, depresión o condiciones médicas como dolores crónicos, enfermedades respiratorias, hipertiroidismo incluso uso de sustancias como el alcohol, cafeína o drogas recreativas que alteran los patrones del sueño lo cual puede durar días o semanas y a menudo días.

**Trastorno de insomnio agudo** Insomnio de corta duración, generalmente asociado a un evento estresante, cambios significativos en la vida, como la pérdida de un ser querido, problema laborales o cambios en la rutina diaria. Sin embargo, puede convertirse en insomnio crónico si no se trata.

**Trastorno de insomnio crónico** Insomnio persistente para dormir que ocurre al menos tres veces por semana durante tres meses o más. Este tipo de insomnio tiene impacto significativo en la calidad de vida, afectando el rendimiento diario, el estado de ánimo y la salud en general. Puede ser desencadenado por una combinación de factores físicos y emocionales, lo cual requiere medicación.

**Trastorno de insomnio comportamental** Relacionado con hábitos o comportamientos que afectan el sueño, como el uso excesivo de dispositivos electrónicos antes de dormir o rutinas de sueños irregulares.

Cada una de estas categorías ayuda a los profesionales de la salud a diagnosticar y tratar el insomnio de manera efectiva, considerando las causas y características específicas del paciente (43).

Al observar lo que representa cada uno de estas definiciones, orígenes y principios y en la época que vivimos (pandemia) nace la idea de realizar la presente investigación tipo documental el cual permitió la sistematización de la información mediante el método PRISMA, permitiendo el planteamiento de los respectivos objetivos

#### 1.4. HIPÓTESIS

En la investigación desarrollada no se formularon hipótesis porque no se trabajaron con una relación de causa y efecto.



## 2. CAPÍTULO II

# PLANTEAMIENTO OPERACIONAL



## 2.1. METODOLOGIA, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

### 2.1.1. Metodología

El diseño fue no experimental, ya que se documentaron los datos sobre los efectos farmacológicos y toxicológicos y los niveles de dependencia durante el tratamiento con zolpidem y doxilamina en los pacientes con trastornos del sueño, con el fin de realizar comparaciones y aportar soluciones (44). El tipo de investigación fue de naturaleza documental, caracterizado por utilizar la técnica de selección y recolección de información a través de la lectura de la literatura, apoyada en materiales bibliográficos basados en principios científicos, donde se destacó la información presentada en artículos, libros, revistas, fotos, videos, entre otros (45). Todo ello, con el propósito de la construcción de nuevos conocimientos a partir de otros datos, así se creó una base que permitió el análisis mediante el enfoque PRISMA. La figura 1 muestra el diagrama de flujo PRISMA que muestra el proceso de identificación, cribado, exclusión y estudios incluidos para la revisión.

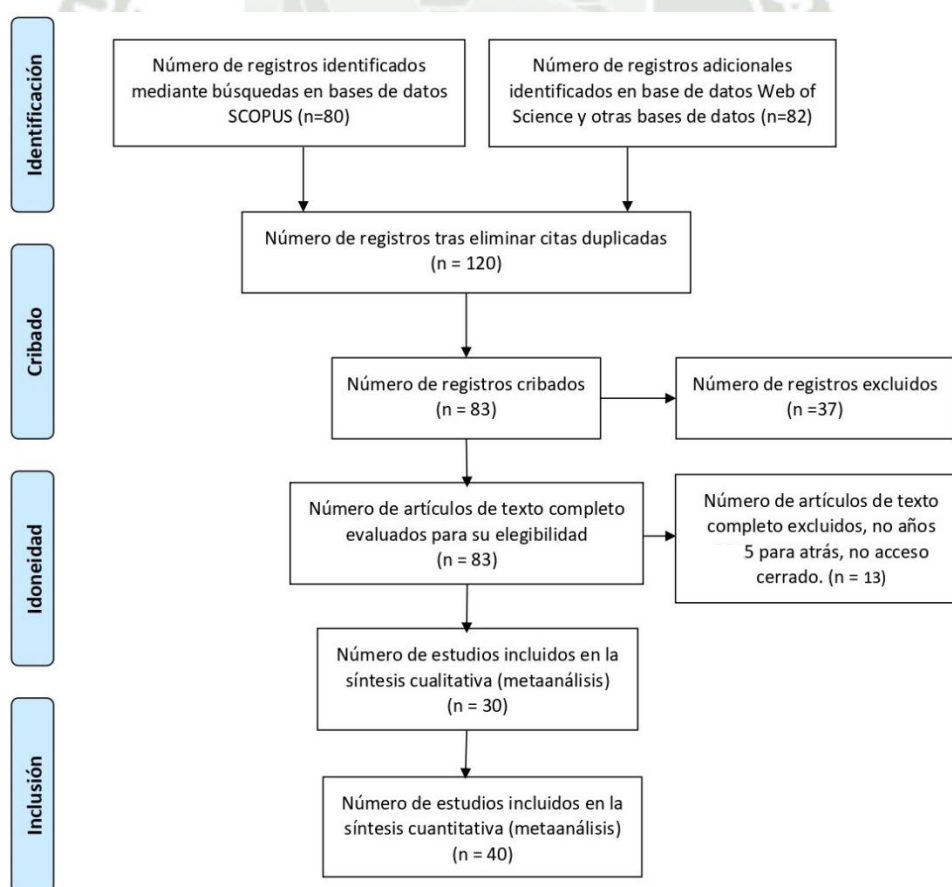


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

### 2.1.2. Instrumentos

Este estudio se basó en el orden cronológico, además, se utilizó una base de datos para la revisión bibliográfica, apoyada en los datos científicas, médicas y multidisciplinarias especializadas como: EBSOhost, IEEEExplore Digital Library, Scopus, Science Direct, Medigraphy y Pubmed, Se utilizaron como palabras claves: Farmacología, Toxicología, Grado de dependencia, Tratamiento de Zolpidem y Doxilamina y Trastornos del sueño. Se implementaron en las bases de datos los operadores booleanos, los cuales son un conjunto matemático que conectan lógicamente sus palabras, entre ellos AND y OR, los cuales dieron coincidencias en sus términos o frases de registros, por ello fue necesario utilizar el símbolo & en lugar de la palabra AND, permitiendo así revisar y descartar algunos documentos o artículos científicos de acuerdo a los criterios de selección que se utilizó en el trabajo.

### 2.1.3. Materiales de verificación

La investigación se realizó con una base de datos en la que se utilizó la mayoría de los idiomas, información que se empleó para procesar el último resultado parcial. La búsqueda bibliográfica, fueron comparadas y ordenadas, aplicando los criterios de búsquedas proporcionados. Manejando artículos científicos, revistas indexadas y archivos digitales. Se descartaron los blogs, artículos sin bibliografía o páginas web abiertas. Los libros son propiedades confiables al referirse a ellos en la investigación.

Ahora, debido a que pasan por un extenso proceso antes de ser publicados usando este material ayudó a describir la generalidad del tema. En el estudio se aplicó una estrategia de búsqueda en la que se identificaron los conceptos que se quiere expresar en lenguaje sencillo, basado en búsqueda bibliográfica de información médica científica.

Para la búsqueda se utilizó la combinación de términos para lograr la ubicación de documentos sobre el tema entre ellos se pueden mencionar: Farmacología & zolpidem & Farmacología & doxilamina, Toxicología & zolpidem & toxicología & doxilamina, Grado de dependencia & tratamiento de zolpidem, grado de dependencia & doxilamina, tratamiento de zolpidem & pacientes con trastornos del sueño, tratamiento de doxilamina & pacientes con trastornos del sueño. Los artículos seleccionados fueron revistas indexadas, las cuales permitieron realizarle el análisis sobre la temática planteada.

A continuación, mediante el diseño de un diagrama de flujo se describió el proceso desarrollado durante la investigación para la selección de documentos revisados para su posterior análisis.

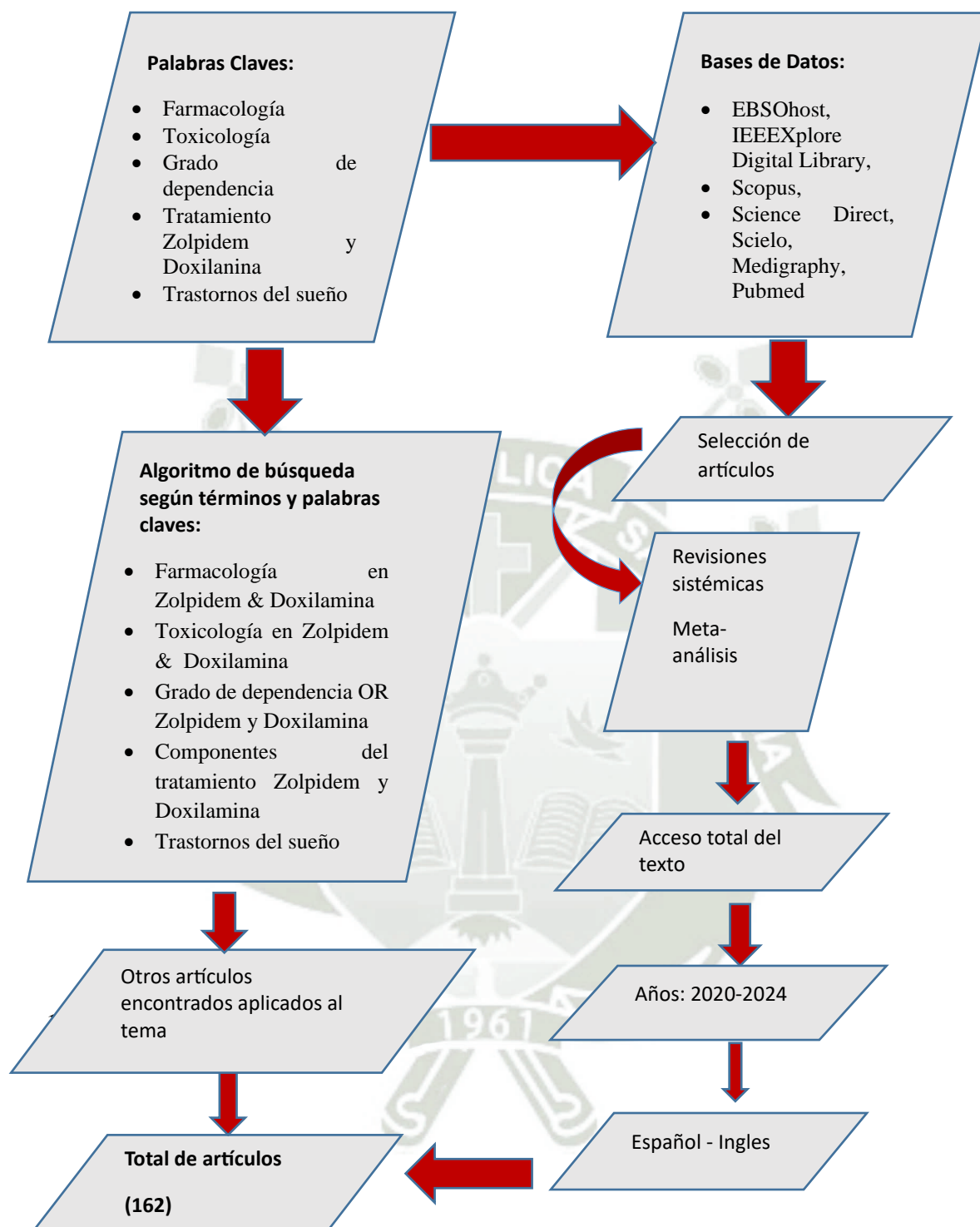


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de investigación

## **2.2. CAMPO DE VERIFICACIÓN**

### **2.2.1. Ámbito**

El estudio se realizó en el área de salud, la población que constituyó este análisis estuvo representada por 162 artículos científicos en los últimos cinco años, relacionados con el tema en estudio sobre la farmacología, toxicología y el grado de dependencia durante el tratamiento del zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño

La muestra establecida se define del total de los 162 artículos encontrados, se evaluaron 83 y fueron seleccionados 70 de manera exhaustiva, caracterizados por ser evidencias científicas y médicas publicadas en documentos clínicos, en idiomas como: inglés, asiático, francés, alemán, brasileño, italiano y español, se utilizaron como criterios los siguientes:

### **2.2.2. Unidad de estudio**

La unidad de estudio se desarrolló en Perú según los artículos y documentos que se desarrollaron en el tiempo establecido.

### **2.2.3. Temporalidad**

El estudio se abordó durante los últimos 5 años. Se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

### **2.2.4. Criterios de selección y extracción de datos**

Criterios de inclusión

- Documentos, informes, entre otros que trataron sobre el tema durante los últimos 5 años.
- Se utilizaron documentos, artículos científicos y revistas indexadas en inglés, español y otros idiomas.
- Fuentes con aportes científicos y médicos sobre el tratamiento de zolpidem y doxilamina.
- Fuentes con aportes científicos y medico sobre el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño.
- Estudios confiables de universidades o centros de investigaciones nacionales e internacionales.

### Criterios de exclusión

- Documentos, artículos, informes entre otros, que no ofrezcan datos relevantes y estén fuera del lapso de los últimos diez años.
- Fuentes sin aportes científicos o médico sobre el tratamiento de zolpidem y doxilamina.
- Fuentes poco confiables.

### 2.3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La búsqueda, identificación y selección de los estudios se realizaron en cuatro etapas:

**Primera etapa.** Se realizó la revisión documental, el cual consiste en el levantamiento bibliográfico de acuerdo con la literatura existente, empleando la tecnología de archivo, el objetivo es clasificar las diferentes fuentes, tales como: literatura escrita, todo el contenido de la investigación; para así extraer los elementos básicos y formar un marco teórico de referencia como fuente principal. Se tomó en cuenta los últimos 5 años, considerando las fuentes como: Google Académico, Dialnet, Medine, Science Direct, Scielo, PubMed, Scopus, Elsevier y EBSCOhost.

Durante la recolección de la información se sistematizaron 162 documentos con el fin de determinar la admisibilidad de estos, considerándose como las evidencias científicas para el desarrollo del trabajo, las cuales fueron publicadas algunas en inglés, asiático, francés, alemán, brasileño, italiano y español, teniendo en cuenta los estudios farmacológicos, toxicológicos y grados de dependencia al tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño

**Segunda etapa.** Se discriminará o descartará aquellos documentos o artículos que no aporten datos significativos al tema el cuál se apoyará en los criterios ya antes señalados. De estas revistas se evaluaron 83, ya que algunos se mostraron con datos imprecisos o incompletos, sólo con resumen, otros sin acceso al público o duplicados. La muestra representativa para este estudio fue de 70 artículos de manera exhaustiva, considerando los criterios establecidos en el trabajo.

**Tercera etapa.** Se realizará el análisis de los artículos elegidos donde se mencionarán los hallazgos asociados a la influencia farmacológica, toxicológica y el grado de dependencia que generan el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño, los distintos métodos aplicados, los alcances y limitaciones, los avances científicos entre otros.

**Cuarta etapa:** Se realizó el análisis de los artículos elegidos, determinados por la muestra conformada por 70 artículos, donde se mencionaron los hallazgos asociados a la influencia farmacológica, toxicológica y el grado de dependencia que generan el tratamiento de zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño, los distintos métodos aplicados, los alcances y limitaciones, los avances científicos entre otros. De allí se extrae el resumen, los objetivos, tratamientos y conclusiones.

### 2.3.1. Organización

Durante la investigación se organizó la investigación seleccionando el tema, se busca información y se organiza, eligiendo un formato, revisa lo escrito, organizando el tiempo.

#### Recursos

##### Recursos Humanos.

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD
Asesor	1
Alumno	1

##### Materiales y Equipos.

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD
Material bibliográfico	1
Materiales de escritorio	1
Material de impresión	1

##### Equipos.

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD
Equipo de Computo	1
Impresora	1

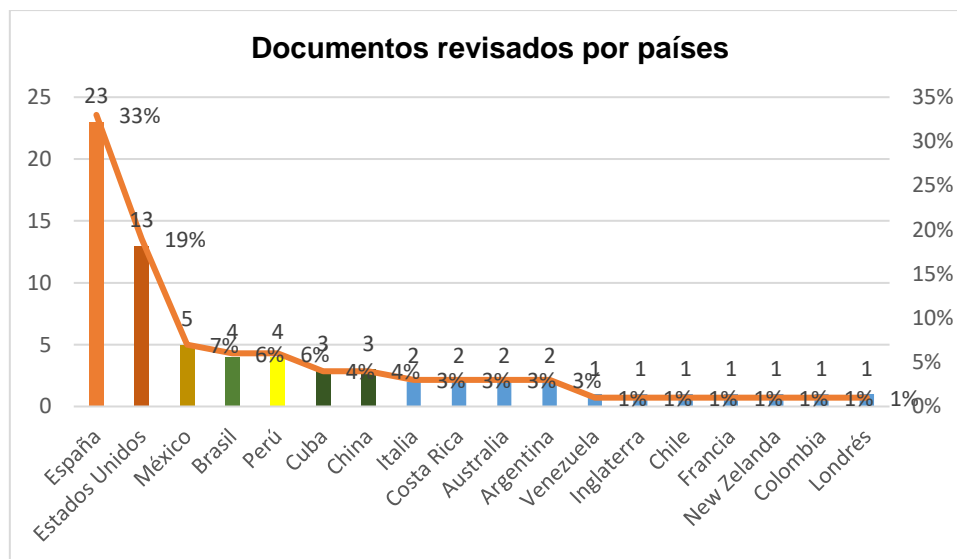


### **3. CAPÍTULO III**

## **RESULTADOS**

### 3.1. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

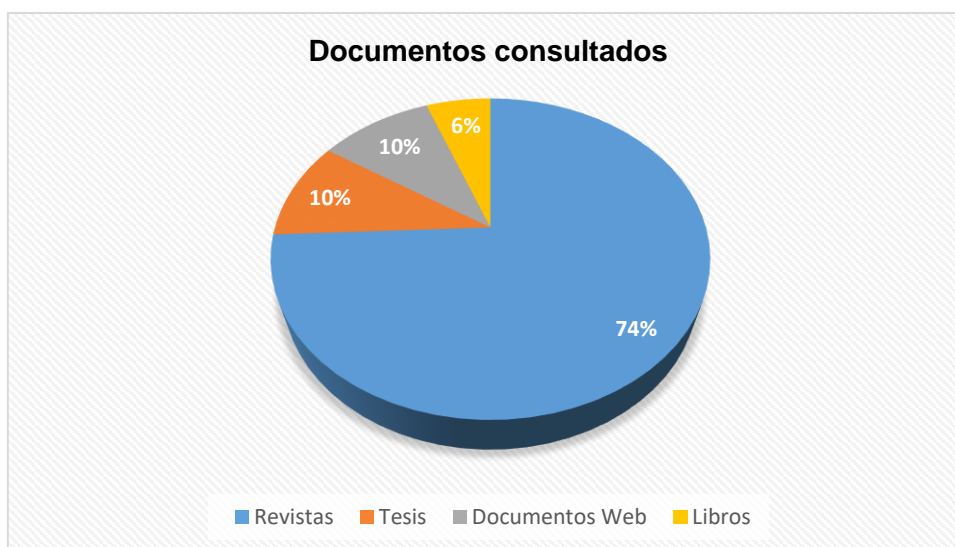
En la recolección de los datos cuyos resultados totales fueron 162 documentos vinculados a los objetivos planteados en este estudio, considerando los distintos criterios de selección establecidos, para su desarrollo se constituyó por 70 artículos procedentes de distintos países y varias fuentes de datos. Tal como está representada en el siguiente gráfico:



**Figura 3.** Documentos revisados por países

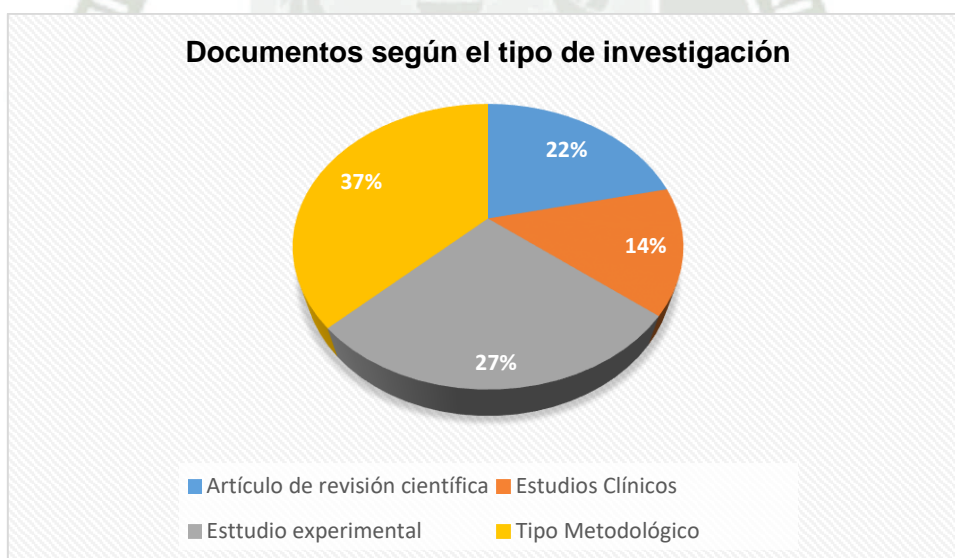
De acuerdo con lo señalado en el gráfico 3, se puede precisar los artículos seleccionados según el país, demostrando que en España (23) se evidencia mayores estudios relacionados con la investigación, seguidamente está Estados Unidos (13), México (5), Brasil (4), Perú (4), Cuba (3), China (3), Italia (2), Costa Rica (2), Australia (2), Argentina (2), Venezuela (1), Inglaterra (1), Chile (1), Francia (1), New Zelanda (1), Colombia (1), Londres (1). De los de estudios clínicos, se determinaron los siguientes aspectos.

De igual manera a continuación, se muestran los distintos tipos de documentos consultados:



**Figura 4.** Documentos consultados

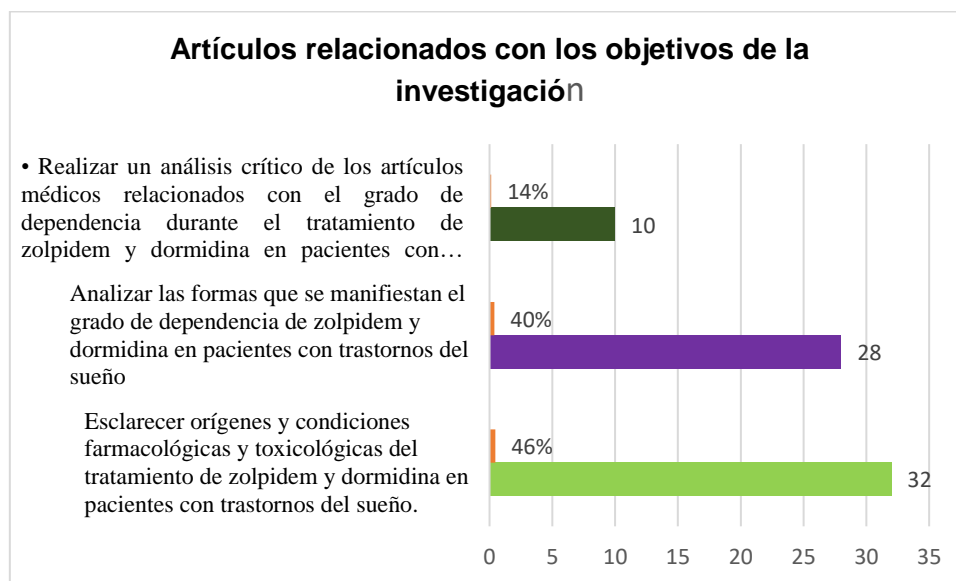
Tal como lo indica en el gráfico 4, de los documentos consultados el 74% se caracterizaban por ser revistas, el 10% fueron tesis y documentos de la página web respectivamente y el 6% fueron libros. Entre ellos se encontraron, tal como se representa en el gráfico 3:



**Figura 5.** Documentos consultados

Tal como se puede observar en el gráfico 5, 15 Artículos de revisión, 10 fueron estudios clínicos, 19 investigaciones experimentales y 26 metodológicos donde en algunos se emplearon el meta-análisis, considerando los datos significativos sobre el tema determinándose la cantidad de información que ha sido digitalizada y almacenada en las distintas bases de datos electrónicas, este registro contiene la descripción detallada del

contenido de cada artículos, informes, libros, entre otros, se descartaron los de menor importancia, referida en el gráfico 4 ilustrada de la siguiente manera:



**Figura 6.** Documentos consultados

En cuanto a los objetivos de la investigación, según el gráfico 6, se lograron encontrar para el primer objetivo 32 artículos, para el segundo objetivo 28 y 10 documentos para el tercer objetivo, tal como se detalla en el siguiente gráfico.

Por lo tanto, se realizó la búsqueda coordinadamente, donde se tuvieron a disposición la lectura totalmente de la evidencia científica. En esta revisión se elaboró una tabla de resumen con la información relevante individualizada de las evidencias científicas como libros, guías, artículos, informes, entre otros, analizando particularmente para determinar sus características, aportes, argumentos y avances sobre la temática explorada.

Cabe señalar, que se evidenciaron los elementos claves para abordar el tratamiento del insomnio, donde se puedan observar sus procedimientos basados en la patología de acuerdo con los estudios desarrollados durante esta última década. Se presentan a continuación los resultados preliminares organizados en cinco rubros, a saber: características, clasificación y componentes farmacológicos y toxicológicos del uso del tratamiento de zolpidem y doxilamina, grado de dependencia que genera este producto en pacientes con trastorno de sueño, causas y consecuencias ante el consumo del tratamiento, trastornos asociados al sueño, niveles comparativos del uso del zolpidem y doxilamina en pacientes con trastornos del sueño, en los que se tomó en cuenta los resultados o hallazgos alcanzados en los distintos estudios.

La tabla 1 muestra, los resultados obtenidos de cada uno de los artículos consultados:

**Tabla 1**

Recolección de los Datos

Nº	Autor (es), Título, Revista, Año	Objetivo	Tratamiento	Conclusión del Estudio
1	Mamani, L. (2015). Calidad de sueño, nivel de somnolencia diurna y aspectos epidemiológicos de los bomberos que realizan guardias nocturnas en la provincia de Arequipa. (Tesis de Grado). Arequipa-Perú. Universidad Católica de Santa María (46).	Determinar la calidad de sueño, nivel de somnolencia diurna y aspectos epidemiológicos de los bomberos que realizan guardias nocturnas en la provincia de Arequipa	Para obtener los resultados se aplicó la Escala de Somnolencia diurna de Eporth. La calidad de sueño se encontró que la mayor parte fueron malos dormidores (52,56%); somnolencia diurna los que presentaron somnolencia diurna leve fueron la mayoría (83,33%).	Mayores porcentajes de malos dormidores que tiene somnolencia diurna con los aspectos epidemiológicos estadísticamente significativa con el número de guardias nocturnas. Relación entre la calidad de sueño de Pittsbuh y el nivel de somnolencia diurna medido por la Escala de Eporth.
2	Mervín, et al. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. AVFT (Internet). 2017; 36(1): p. 10-21. ( (47)	Establecer el prototipo de hipnótico ideal para cada tipo de insomnio, considerando las necesidades o condiciones del paciente. polisomnográficos al compararla con la del individuo normal.	Antidepresivos se encuentran: Un agonista selectivo de los receptores MT1 y MT2 que no está unido a los receptores benzodiazepínicos, dopaminérgicos o serotoninérgicos.	La elección del agente hipnótico depende de factores asociados al tratamiento, como la medicación o el estado del paciente. Síntomas (aumento de la latencia del inicio del sueño, despertares nocturnos frecuentes, somnolencia diurna excesiva, etc.) y la energía farmacocinética del fármaco (duración de la acción, vida media), efectos secundarios, etc.),
3	Carrillo, et, al. Trastornos del sueño: ¿qué son y cuáles son sus consecuencias? Revista de la Facultad de Medicina (México). 2018; 61(1): p. 6-20. (36)	Revisar los trastornos del sueño más comunes o representativos, y, un panorama general sobre las consecuencias de estos trastornos en la salud a largo plazo	Los trastornos del sueño, está relacionado con el desarrollo de depresión y ansiedad; sin embargo, establecer con claridad la causalidad entre insomnio y depresión resulta complejo ya que existe una asociación bidireccional entre ellos. Algunos estudios sugieren que los TS en especial las parasomnias como las pesadillas recurrentes,	Frecuencia de los trastornos de sueño aumentando en la población. Afectación de adolescentes por la necesidad de educación, y el uso continuo de dispositivos electrónicos

			aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.	
4	Carrillo, et, al Sleep-Related Eating Disorder Caused by Zolpidem. Case Report and Review of the Literature. The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences (2018); 31 (2) p. 195-200 (48)	Analyze Sleep-Related Eating Disorder Caused by Zolpidem: Case Report and Literature Review	Los trastornos alimentarios relacionados con el sueño fueron los primeros descrito en 1991 por Schenck, estableciendo como nombre "síndrome de la noche" En pacientes con trastornos alimentarios.	La mayoría de los casos fueron asociado a otras patologías, la más prevalente son la obesidad, síndrome de piernas inquietas o sonambulismo.
5	Rechman, et, al. Perfiles de eficacia y seguridad del zolpidem y la acupresión en el prurito asociado a la ERC. Medicine (Batimore) (2021) 100((21): p. 1-8 (49)	Investigar la efectividad del zolpidem 10 mg y la terapia de acupresión en los puntos de acupuntura del pie para mejorar la calidad del sueño y la calidad de vida en general entre los pacientes en hemodiálisis que padecen ERC-aP.	Las puntuaciones del PSQI fueron significativamente más altas en el grupo de control en comparación con el grupo de intervención (p=0.012)	Mejora el sueño y la calidad de vida entre los pacientes con ERC-aP en hemodiálisis. Los perfiles de seguridad de zolpidem y acupresión no mostraron ningún efecto adverso grave aparte de la somnolencia, las náuseas y el sueño diurno ya descritos
6	Carberry, et al., The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea – An open-label pilot study. National Library of medicine (2019), 28(6): p. 2-5. (50)	Determinar los efectos del zolpidem en la apnea obstructiva del sueño: Un estudio piloto abierto	Zolpidem aumentó significativamente la eficiencia del sueño en aproximadamente un 9% El IAH medio no fue diferente del PSG diagnóstico versus el zolpidem PSG. Se redujeron significativamente con zolpidem No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales	Eficacia inicial de zolpidem para mejorar la eficiencia del sueño en personas con Estos nuevos hallazgos preliminares también destacan la importancia de fenotipado para identificar a aquellos en riesgo de empeorar la gravedad de la AOS.
7	Mittal, et al. Gupta Zolpidem for insomnia: a Double-edged Sword. a Systematic literature Review on Zolpidem-induced Complex Sleep behaviors. Psychol Med. (2021) 43(5): p. 373-381. (51)	Realizar una revisión sistemática de CSB asociadas a zolpidem.	Se informaron varios tipos de CSB asociados con zolpidem, siendo los más comunes el sonambulismo / sonambulismo y el trastorno alimentario relacionado con el sueño.	Las CSB inducidas por zolpidem, aunque no son muy comunes, pueden desarrollarse cuando el fármaco se usa en dosis terapéuticas para el insomnio.

8	Bernardo (2015) Tratamiento farmacológico del insomnio. (Tesis de Grado). España: Universitas Complutense (21)	Averiguar la prevalencia del insomnio en la población y abordar enfoques y opciones terapéuticas para el insomnio	La clasificación en función de su rango de edad dio como resultado, que, tanto en hombres como en mujeres, el mayor porcentaje se encuentra entre los mayores de 60 años, 65,4% mujeres y 44, los hombres	El insomnio es el trastorno del sueño más común, se presenta en la población general (principalmente en mujeres y con la edad) y afecta la calidad de vida.
9	Carrasco, et, al (2018) Tendencias en el uso indebido de tranquilizantes, sedantes y somníferos por adolescentes en España, 2010-2016. J. Adolesc Health 63(6): p. 709-716. (52)	Informar la prevalencia y los factores asociados con el uso indebido de tranquilizantes, sedantes y somníferos (TSSp) en estudiantes de secundaria en España. También analizamos el uso indebido de estos fármacos durante la década 2004-2014.	La medicación puede ser la mayoría del abuso de TSSp entre estudiantes de 14 a 18 años aumentó desde 2004 (2,40%) a 2014 (2,96%). Los estudiantes que informaron haber usado una droga diferente a la marihuana el año pasado tenían 4.91 veces más probabilidades de abusar de TSSp (corrección de la relación de contraste = 4.91, intervalo de confianza del 95%).	El abuso de TSSp por parte de los jóvenes en España aumentó considerablemente entre 2004 y 2014. El abuso de TSSp y es más frecuente entre mujeres jóvenes. El uso de alcohol, tabaco y marihuana está asociado con TSSp.
10	Nigam, et al. (2018) Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. Nat Sci Sleep 31(10): p. 35-43. (53)	Explorar los los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad renal crónica	Estudios recientes han demostrado que muchos trastornos del sueño están asociados con CRF.	Los trastornos del sueño están estrechamente relacionados tanto con la ERC como con los Trastornos renales. Los trastornos renales impregnan el mundo de la medicina del sueño más allá de lo común sospechosos
11	Esteve Pharmaceuticals, S.A (2017) Barcelona. Título: Ficha técnica Doxilamina Esteve Publicado en Agencia Española en Medicamentos y Productos Sanitarios (26)	Proporcionar información clara y detallada sobre el medicamento, facilitando su uso seguro y eficaz	Propiedades psicodinámicas y farmacológicas, farmacocinéticas, datos preclínicos sobre seguridad, datos farmacéuticos	La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local
12	Sarber, et, al. (2019). Sleep-Disordered Breathing in Pediatric Patients With Rett	Caracterizar las quejas que se presentan, los tipos y la gravedad de	En la PSG basal, todos los pacientes (100%) presentaron hiperapneas seguidas de una apnea	Se necesitan más estudios para investigar la patogenia de OSA en RS y la relación entre

	Syndrome Rev. J Clin Sleep Med. Vol. 15 Nro. 10. (54)	TRS y las modalidades de tratamiento de los pacientes con SR y problemas de sueño.	central durante la vigilia. Uno tenía apnea central del sueño (índice de apnea central > 5) y AOS grave. El IAH medio de todos los pacientes fue de $8,77 \pm 8,82$ (oAHI $6,51 \pm 6,91$ ) eventos / h.	el genotipo del gen y el fenotipo de la mutación respiratoria.
13	Seonghae, et, al (2021) Estados Unidos´ Título: Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem Publicado: Sci Rep. Vol. 11 N°1 (55)	Investigar las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de zolpidem entre hombres y mujeres y sus causas, incluida la actividad de CYP3A4	Un total de 30 sujetos (15 hombres y 15 mujeres). No hubo diferencia de edad entre hombres y mujeres, sin embargo, la altura y el peso corporal fueron más altos en los hombres.	En conclusión, la exposición al zolpidem aumentó en un 30% en las mujeres y el perfil de puntuación de la EVA fue diferente entre sexos
14	Alcalá (2020) España Título: Doxilamina - el mejor medicamento para dormir sin receta Documento pág. web (56)	Definir principios, posología, efectos, contraindicaciones de Doxilamina	Doxilamina 12,5 gr . Doxilamina 25 gr y Doxilamina con Valeriana y Lúpulo .	Sin conclusiones
15	Lugoboni (2021), et, al. Italia Tittle: Zolpidem A masked hero A reply to ZORRO study Publicado J. Clin Phamarol Vol.87 N°10 (57)	Contribuir a resaltar mejor determinadas características. de zolpidem y su potencial como sustancia de abuso.	El término "drogas Z" es inapropiado: el zolpidem, la zopiclona y el zaneplon tienen estructuras químicas diferentes, se unen a receptores distintos y tienen potenciales de abuso completamente diferentes.3 De hecho, tanto el zopiclón como el zaneplon estaban prácticamente ausentes de los casos.	Se destacó un llamamiento sobre las políticas de regulación de medicamentos. El mercado farmacéutico ha impulsado el uso de moléculas como el zolpidem, que son similares a las benzodiazepinas
16	Muñoz (2021). Concepción Chile. Deprescripción de benzodiazepinas en personas mayores con problemas de insomnio y/o ansiedad	Evaluar la X°prescripción de benzodiazepinas (BZD) en personas mayores (PM) con problemas de insomnio y/o ansiedad.	El uso prolongado de BZD en PM se ha asociado con daños que aumentan su prevalencia conforme a la edad, y se relacionan directamente con efectos adversos como: caídas, deterioro cognitivo,	Distintas rutas de prescripción de BZD han demostrado ser seguras por sus buenos resultados. Destacan las pautas de

	Publicado: Universidad Concepción Tesis de Grado. (58)		tolerancia, dependencia, abuso y otros comportamientos paradójicos.	intervención algo más estructuradas, con disminución gradual de la dosis.
17	Bolaño y Huertas (2021). Costa Rica. Título: Manejo y tratamiento actualizado de los trastornos del sueño más frecuentes: una revisión al día Publicado en: Universidad de Costa Rica. (Tesis de Especialización (38)	Realizar un análisis crítico de artículos médicos referidos a los trastornos del sueño período 2000-2020	La revisión de distintos documentos permitió considerar que la prevalencia de trastornos del sueño en la población general; en donde el insomnio se presenta como el principal trastorno que aflige a las personas, siendo las mujeres quienes más lo manifiestan. Se intensifican conforme aumenta la edad de una persona	Se estableció la relación entre trastornos de sueño y otras entidades.
18	García (2015). Madrid Título: Uso y abuso de benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio, ¿son totalmente necesarias o existen alternativas? Tesis de Grado (59)	Hacer una revisión bibliográfica de la etiología y tratamiento del insomnio con el fin de ordenar y agrupar los distintos fármacos disponibles y determinar que se debería usar en cada caso y durante cuánto tiempo	Para abordar el tratamiento del insomnio, hay que establecer una clasificación a nivel etiológico, según la duración, según como se presente	El insomnio está asociado con depresión o ansiedad, por lo que no sería adecuado tratar solo con un hipnótico si no que habría que combinar varias terapias
19	Jobert, et, al (2021) Francia. Título: Implementación del marco regulatorio para la prescripción de zolpidem en francia, ¿qué impacto en las personas mayores? Publicado en: Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública. (60)	Evaluar el impacto de la implementación del marco regulatorio, talonario seguro de prescripción, sobre la prevalencia e incidencia de prescripciones de zolpidem según la edad	La prevalencia disminuyó en la población más joven en un 51% (4012 frente a 7948 consumidores), mientras que la de la población de mayor edad disminuyó en un 42% (4151 frente a 7282), es estadísticamente significativa en comparación con los mayores.	Este estudio mostró que la implementación del marco regulatorio y el talonario de prescripción seguro obligatorio son más efectivos para disminuir la prevalencia de la prescripción de zolpidem en las personas más jóvenes en comparación con las personas mayores.
20	Holm y Goa K (2021) New Zeland. Zolpidem: An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of	Evaluar a Zolpidem Una actualización de su farmacología,	No hubo evidencia de desarrollo de tolerancia a los efectos hipnóticos del zolpidem en varios estudios de hasta 6 meses de duración.	Aboga por un uso informado y equilibrado del zolpidem en el tratamiento del insomnio.

	insomnio Publicado Adis International Limited, Auckland Vol.59 Nro.4 (61)	eficacia terapéutica y tolerabilidad en el tratamiento del insomnio		
21	Xiang, et al. (2021) (62). China: Title: Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. Publicado: Slee Medicine Vol.87	Evaluar la eficacia y seguridad de Zolpidem en el tratamiento del insomnio trastorno por un mes	Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y web of science desde el inicio hasta el 13 de mayo de 2021.. no hubo diferencia estadística significativa en los eventos adversos entre Zolpidem y placebo después de un mes de tratamiento	el usar zolpidem para tratar el insomnio, su efecto sobre dormir Se debe considerar la estructura.
22	Jiang et, al. (2019) (63). China. Title: Características dinámicas de los efectos placebo que abordan el insomnio persistente trastorno: Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo. Journal of Sleep Research. Vol.29 Nro. 4	Realizar un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo para caracterizar las características dinámicas de los efectos del placebo que abordan el insomnio persistente, trastorno	Los efectos generales del placebo se vieron influenciados por el año de publicación ( $p = .015$ ), la duración del tratamiento ( $p = .010$ ), el tamaño de la muestra ( $p < .001$ ) y el régimen terapéutico ( $p < .001$ ).	Las características dinámicas de los efectos placebo que abordan el insomnio persistente trastorno puede conducir al desarrollo y validación de estrategias de dosificación que requieren una menor exposición a la medicación para mantener los efectos clínicos
23	McMahon (2016) (64). Australia. Title: Zolpidem, Volición compleja del comportamiento relacionado con el sueño Publicado: Revista de derecho y medicina. Vol. 24. Nro. 2	Evaluar el zolpidem, volición compleja del comportamiento relacionado con el sueño	Los problemas forenses asociados con un comportamiento complejo e impredecible relacionado con el sueño desencadenado por Zolpidem no se resolverá en su totalidad	En Australia, los informes de efectos adversos asociados con este hipnótico han sido más frecuentes que en otros países
24	Messineo (2021) (65). Australia. Título: Además de zolpidem a la terapia combinada con aumentos de atomoxetina- oxibutinina dormir eficiencia y el umbral de excitación respiratoria en obstruktiva dormir apnea: un ensayo	Determinar la evolución del zolpidem a la terapia combinada con aumentos de atomoxetina- oxibutinina dormir eficiencia y el umbral de excitación respiratoria	Aplicación de un catéter epiglótico, una máscara nasal y un neumotacógrafo para cuantificar el umbral de excitación y el flujo de aire.	Zolpidem mejora dormir eficiencia a través de un aumento en el umbral de activación respiratoria para contrarrestar las posibles propiedades de la atomoxetina en la AOS que promueven la vigilia.

	aleatorizado. Publicado: Flinders Health and Medical Research Institute Vol. 26 Nro. 9			
25	Zhang, et al. (2021) (66). Estados Unidos Título: Un análisis retrospectivo de enfoques basados en la práctica clínica utilizando zolpidem y lorazepam en trastornos de la conciencia Revista Brain Science Vol. 11, Nro. 6	Investigar los resultados del uso zolpidem y lorazepam en personas con trastornos de la conciencia (DoC) y para proporcionar información práctica para su aplicación clínica y estudios adicionales	Entre los pacientes con TCE, la tasa positiva de zolpidem ensayo (10,2%, 5/49) fue ligeramente superior al del ensayo de lorazepam (6,9%, 2/29; p> 0,05).	Los resultados sugirieron que la etiología de la DoC, considerando las lesiones traumáticas versus las anóxicas, puede servir para orientar la aplicación clínica de estos medicamentos en el tratamiento de la DoC y en futuros estudios prospectivos.
26	Moline, et al. (2021) (67) Estados Unidos. Comparación del efecto de lemborexant con placebo y zolpidem tartrato de liberación prolongada en dormir arquitectura en adultos mayores con insomnio trastorno Revista de Medicina Clínica del Sueño Vol. 17 Nro. 6	Evaluar el impacto de lemborexant en comparación con placebo y zolpidem tartrato de liberación prolongada en el objetivo dormir	El tratamiento con lemborexant resultó en aumentos significativamente mayores desde el inicio en total dormir tiempo en comparación con placebo y zolpidem	El tratamiento con lemborexant puede abordar algunas de las alteraciones en dormir arquitectura normalmente observada en personas mayores con insomnio
27	Rosenberg, et al. (2021) (68) Estados Unidos Título: Avances en el tratamiento del insomnio crónico: una revisión narrativa de nuevas terapias no farmacológicas y farmacológicas Publicado en: Enfermedad neuropsiquiátrica y tratamiento Vol.17a	Revisar los avances en el tratamiento del insomnio crónico	Algunos médicos pueden incluso creer que el insomnio se remedia simplemente haciendo que el paciente "obtenga más dormir. Los conocimientos recientes obtenidos de la investigación sobre la fisiopatología del insomnio han facilitado el desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento	Esta revisión enfatiza los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos nuevos y emergentes para el insomnio crónico, incluidas las mejoras recientes en los enfoques de la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (CBT-I) y los nuevos fármacos antagonistas del receptor dual de orexina (DORA)

28	Chiu, et al (2021) (69). Taiwan, Título: Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial Revista: Sleep Medicine Vol.87	Comparar la eficacia y seguridad de varios hipnóticos para identificar los mejores tratamientos para el insomnio en adultos mayores.	Zaleplon fue la terapia más eficaz para reducir objetivos y subjetivos dormir latencia de inicio (-21,63 y -15,86 min) en comparación con el control. La doxepina en dosis bajas pareció ser el tratamiento eficaz para aumentar el objetivo dormir eficacia (6,08%) El triazolam mostró un mayor riesgo de efectos adversos generales	La calidad del estudio y los posibles efectos adversos de las benzodiazepinas y no benzodiazepinas, la doxepina en dosis bajas parece ser la farmacoterapia óptima para las mejoras en el total dormir tiempo y dormir eficiencia.
29	Brady y Cunninrham (2021) (70) Estados Unidos. Título: Suicidalidad impetuosa con zolpidem utilizar: un caso y minireview. Publicado: Medicina del sueño Vol. 81	Examinar el zolpidem y otros tratamientos para el insomnio, incluidos los hipnóticos aprobados por la FDA y los medicamentos no aprobados con frecuencia recetados, en términos de prácticas de prescripción y efectos adversos, especialmente alteración de la conciencia y riesgo de suicidio	Hipotetizamos que similar al mecanismo propuesto en el que la vigilia promovida por zolpidem en pacientes vegetativos está mediada por la alteración del tono GABAérgico en regiones cerebrales neurodormantes.	Se hace necesario la dosificación se ofrecen junto con el Anuncio de seguridad de la FDA que aborda las reducciones de dosis para las mujeres debido a posibles efectos de arrastre la mañana después de la ingestión.zolpidem
30	Orsolini, et, al. (2021) (71) Italia. Título: ¿'Z-trip'? Una descripción general completa y una serie de casos de uso indebido de zolpidem Revista: Psicofarmacología clínica y neurociencia. Vol. 19. N. 2	Revisar la evidencia del uso indebido de zolpidem y describir varios casos relacionados recopilados en Italia	Los psiquiatras y médicos deben ser conscientes del potencial de uso indebido de zolpidem y adoptar medidas que restrinjan su uso. Reservados todos los derechos	Se han informado modificaciones conductuales, incluidas conductas extrañas, agitación psicomotora y conductas complejas relacionadas con el sueño. Se justifica el seguimiento del uso de zolpidem en poblaciones seleccionadas.
31	Viale et, al. (2018) (72). Argentina Título: Farmacoterapia y recuperación motora tras un ictus Publicado en Expert Review of	Mejorar la plasticidad diseñando programas de rehabilitación específicos	Hay evidencia modesta que respalda la afirmación de que existen agentes que pueden afectar la rehabilitación motora después de un accidente cerebrovascular	Se requiere un conocimiento más completo sobre la eficacia, los efectos a largo plazo y la seguridad de estos fármacos

	Neurotherapeutics Expert Review of Neurotherapeutics Vol.18 Nro. 1			
32	Gulmez et, al. (2020) (73) Estambul Turquía Título: Huellas De La Farmacología Clínica En Turquía: Pasado, Presente Y Futuro Rev. Clin Ther. Vol. 42 N. 2	La farmacología clínica es un campo interdisciplinario que abarca todos los componentes de la relación entre los fármacos y los seres humanos. Todos los	Las subsecciones de la farmacología clínica incluyen ensayos clínicos, fármaco epidemiología y uso de medicamentos, fármaco vigilancia, fármaco economía, uso racional de medicamentos	Hasta ahora no han hecho funcional la farmacología clínica en la mejora de la calidad de los servicios de salud,.
33	Oviedo, Verhelst y Jordan (2016) (74) Colombia. Título: Manejo no farmacológico del insomnio Revista: Universitas Médica, vol. 57, núm. 3,	Describir los diferentes modelos del insomnio primario, así como las aproximaciones terapéuticas no farmacológicas derivadas de estos esquemas	Las modalidades más comunes de tratamiento incluyen enfoques de tipo comportamental, control de estímulos, restricción de sueño, higiene de sueño y relajación muscular progresiva	Estos datos deben ser tomados en cuenta con precaución, dado que en literatura no hay seguimientos a largo plazo. Dentro de las dificultades para tratar el insomnio con este tipo de terapias se resaltan el tiempo y los costos que implica someterse a estas.
34	Cerpero, et, al (2020) (75) Cuba Título: Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica Rev. MEDISUR Vol.18 N.1	Profundizar y actualizar aspectos diagnósticos y terapéuticos sobre dichos trastornos, lo cual constituye siempre un reto para el médico que atiende este grupo poblacional.	Existe una gran diversidad de escalas y cuestionarios para la evaluación de los trastornos del sueño. Tales como la evaluación (índice de calidad de sueño de Pittsburgh)	Las consecuencias incluyen la limitación de las actividades de la vida diaria, una pérdida de la funcionalidad, deterioro en la calidad de vida, incremento en la mortalidad y morbilidad.
35	Morales, Aguilar y López (2018) (76) España Título: Consumo farmacológico y salud en personas mayores Revista de Psicología INFAD Vol. 4 Nro. 2	Realizar una revisión sobre el consumo farmacológico en personas mayores de manera que podamos definir los distintos factores que influyen en el consumo de fármacos y el consiguiente gasto sanitario que acarrea.	Los estudios consultados nos indican que, más del 50 de todos los medicamentos expendidos son consumidos por adultos mayores; más del 80 las personas adultas mayores toman al menos una medicación diaria.	A diferencia del envejecimiento demográfico, sí son susceptibles de regulación futura y, por tanto, en gran medida socialmente controlables

36	Lira y Custodio (2018) (77) Perú  Título: Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. Revista de Neuro-Psiquiatría Vol.81. N 1	Realizar un análisis de los trastornos del sueño con las funciones cognitivas, por lo que revisaremos brevemente la neurobiología y la importancia del sueño, importancia de las funciones cognitivas en el proceso de aprendizaje.	El compromiso de actividades de vida diaria (AVD) que mide la funcionalidad, es consecuencia del deterioro cognitivo. Pacientes que usan crónicamente benzodiazepinas tienen el doble del riesgo de desarrollar demencia, especialmente aquellos entre los 50 y 65 años	El sueño es una de las necesidades, cuya duración va disminuyendo conforme aumenta la edad, tiene una relación directa con el estado de salud y la calidad de vida de las personas
37	Divins (2016) (78) España. Hipnóticos y sedantes Publicado en Farmacia Profesional Vol.27-06	Analizar los Hipnóticos y sedantes	El insomnio afecta en todas las edades y a ambos sexos, pero se observa un incremento de este problema a partir de los 40 años y muy especialmente en la tercera edad	Hay un fuerte porcentaje de prescripción por principio activo (PPA), sin marca expresa (en torno al 4 las recetas), y que el grupo de hipnóticos y sedantes es, lógicamente, el más prescrito
38	Jiménez A.(2021) (79) México Zolpidem de liberación modificada para insomnio crónico Rev Med Inst Mex Seguro Soc Vol 50 N.5	Evaluar la eficacia y seguridad del zolpidem de liberación modificada (LM) en pacientes con insomnio crónico.	La Escala de Impresión Clínica Global se evaluó la gravedad del insomnio se usó el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh.	El zolpidem LM para el tratamiento del insomnio crónico es una estrategia terapéutica eficaz, segura y bien aceptada por los pacientes
39	Abaroa L., et al. (2016) (80) Argentina Zolpidem en la enfermedad de Parkinson Neurología Argentina Vol 6 N.4	Revisar el zolpidem es un hipnótico no benzodiazepínico modulador del receptor GABA que podría proporcionar beneficios en diversos trastornos del movimiento	Mejorías en las complicaciones motoras asociadas a levodopa y discutimos el posible mecanismo de acción	Los moduladores del sistema GABA-érgico, tales como el zolpidem, podrían representar una alternativa adicional en el tratamiento de esta enfermedad. Se necesitan más estudios para determinar los beneficios y riesgos del uso de este tipo de fármacos
40	García et al. (2017) (81) Cuba Algunas variables biológicas relacionadas con trastornos del sueño en estudiantes de primer año de medicina Medisan Vol 19 N.8	Realizar un estudio descriptivo de 110 estudiantes de primer año de la carrera de medicina, seleccionados aleatoriamente	Se muestra un predominio de los alumnos con trastornos del sueño, 79 de ellos, para 71,8 %, sobre todo del sexo femenino	El ronquido es un ruido o sonido que se emite al respirar mientras se duerme. Se presentan síntomas desagradables, alteraciones del estado de ánimo

				(decaimiento o irritabilidad) con disminución del rendimiento físico y/o intelectual, a veces insomnio y, muy frecuentemente en el hombre, impotencia sexual.
41	Rosini y Pooja (2015) (82) Neward. Farmacología del insomnio: valoración de las distintas opciones Enfermedades Psiquiátricas Vol.32 N.6	Ofrecer una panorámica general de los medicamentos y otros compuestos que se utilizan más a menudo en el tratamiento del insomnio, incluyendo los fármacos que requieren receta, los fármacos que no necesitan receta y los productos de herbolario o de tipo nutricional.	Se aplica a los adultos, no a los niños, para conocer mejor los posibles efectos adversos, las interacciones medicamentosas y las precauciones necesarias, incluyendo la información relativa a la seguridad del medicamento durante el embarazo y la lactancia.	La prudencia apropiada, el inicio del tratamiento con las dosis mínimas, la duración limitada de los tratamientos y la vigilancia de los pacientes en relación con las posibles reacciones adversas
42	Serrano, et, al.(2019) (83) España <i>Trastornos del sueño en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada</i> Vol. 22 n.4	Conocer las alteraciones y/o trastornos del sueño en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada.	Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Como principales medidas y tratamientos utilizados para las alteraciones del sueño en estos pacientes se han encontrado terapias tanto farmacológicas, como no farmacológicas y la combinación de ambas	Las alteraciones del sueño tienen una alta prevalencia en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, tanto en pre diálisis como en tratamiento renal sustitutivo; siendo las más frecuentes el insomnio,
43	Portocarrero y Vergara (2020) (84) Perú Título: La cura de sueño en la historia Revista de Neuro-Psiquiatría, Vol. 81 Nro. 1	Realizar una descripción de la cura de sueño en la historia	El mayor desprestigio del método se dio en el Hospital de Chelmsford, en Australia, donde se reportaron 25 muertes asociadas a su uso durante el periodo 1963-1979. En el 2009, el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda	La cura de sueño subsiste en el imaginario popular e inclusive profesional, de modo que no es raro hasta el presente el pedido de dicho método por parte de personas con diversos padecimientos emocionales, desde trastornos ansiosos o depresivos, hasta psicóticos, pasando por las adicciones.

44	Castro, et, al. (2020) (85) Brasil Título: Zolpidem sublingual y oral para el trastorno de insomnio: un ensayo aleatorio de 3 meses. Revisita Brasileira de Psiquiatría. Vol. 42 Nro. 2	Evaluar la seguridad y eficacia de una dosis sublingual de 5 mg de zolpidem, en comparación con una dosis oral de 10 mg, al acostarse y "según sea necesario" después de los despertares nocturnos	Ambos tratamientos disminuyeron los despertares nocturnos en un promedio de $-3,1 \pm 2,3$ días / semana y aumentaron el tiempo total de sueño en 1,5 horas. La prueba de vigilancia psicomotora mostró efectos residuales menores 30 minutos después del despertar, que revertieron a las 2 horas.	La seguridad y eficacia de ambas formulaciones de zolpidem son comparables. La dosis sublingual de 5 mg indujo el sueño más rápidamente.
45	Agencia Española de Medicamentos (2019) (86). España Título: Zolpidem Pág. Web. Food and Drug Administration	Revisar grupo farmacoterapéutico del Zolpidem	Adultos menores de 65 años Adultos mayores de 65 años	Diez componentes al Zolpidem
46	Consejo General de Colegios Farmacéuticos (2021) (87) Madrid Punto farmacológico 150	Contribuir en la promoción del conocimiento sobre los trastornos del sueño –en especial el insomnio y la narcolepsia mediante la elaboración y publicación del Punto Farmacológico		Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes con trastornos del sueño.
47	Estivill et, al. (2016) (88) España. Tratamiento farmacológico del insomnio: ventajas e inconvenientes. Cómo sustituir la medicación hipnótica	Determinar los factores sociales, del entorno, psicológicos, conductuales y cronobiológicos también pueden causar insomnio	El tratamiento del insomnio debe estar dirigido hacia la eliminación de la causa que produce el trastorno, y provocar una mejoría sintomática. En el insomnio crónico siempre tendrá que tratarse la causa que lo produce y los fármacos hipnóticos se utilizarán como complemento.	Esta modalidad consiste en la utilización del fármaco de forma discontinua, sólo algunos días por semana, bajo supervisión médica y previo acuerdo con el paciente. El tratamiento intermitente (a demanda o discontinuo) con zolpidem bajo supervisión médica es efectivo y seguro.
48	Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (89) (2016) Madrid Título: Insomnio España Libro		Actualmente se reconoce el insomnio como un trastorno con entidad propia y merecedora de	. A partir de los 11 o 12 años, los problemas del sueño crecen exponencialmente y podemos afirmar que 7 de cada 10 adultos

			tratamiento por sí mismo, por lo que es necesario un abordaje multifactorial	van a experimentar problemas que afectan a la calidad del sueño a lo largo de la vida.
49	Contreras (2017) (90) España Insomnio: Generalidades Y Alternativas Terapéuticas De Última Generación Rev. Médica Clínica Las Condes Vol. 24 N. 3	Analizar las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad y los nuevos agentes que se están desarrollando para el tratamiento del Insomnio.	Un estudio reciente realizado en una población taiwanesa sugiere que el uso de Zolpidem en dosis altas podría asociarse a un mayor riesgo de cáncer, especialmente de la vía oral, hepática, pulmón, esófago, vejiga y riñones.	Constituye una entidad sub-diagnosticada y, por ende, escasamente tratada en forma específica. se hace necesario en el futuro cercano, desarrollar algoritmos validados de tratamiento,
50	Annetta (2019) (91) España Título: Revisión de tema Trastorno de sueño Documento web	Definir el trastorno de sueño, diagnóstico y tratamiento		
51	Xia Yu, Franks y Wisden (2018) (92) Londres Estados de sueño y sedantes inducidos por el tratamiento de la histamina Revista Frontiers in Neural Circuits Vol. 4	Describir cómo dos sistemas de fármacos específicos inducen el sueño: los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA A		
52	Carrillo, Barajas, Sánchez y Rangel (2018) (93) México Trastornos del sueño: ¿qué son y cuáles son sus consecuencias? Revistas de Faculta de Medicina Vol .61 N.1	Conocer un poco más acerca de cuáles son las alteraciones o trastornos del sueño (TS) que existen, cuál es su frecuencia, sus causas y, las consecuencias que pueden tener dichos TS sobre la salud del ser humano, tanto a corto como a largo plazo.	En este grupo de edad, la mayor parte de los problemas de sueño son en realidad de origen extrínseco, es decir, generados ambientalmente por malos hábitos o conductas durante el sueño	Esto resulta especialmente preocupante en la población joven, en donde además de las exigencias académicas, la utilización continua de los diferentes dispositivos electrónicos contribuye de manera importante a disminuir no solo la duración sino también la calidad de sueño.
53	Martínez, Montalván y Betancourt (2019) (94) Cuba Trastorno de insomnio. Consideraciones	Realizar una revisión bibliográfica con los términos: revisión sistemática, insomnio, clasificación	La búsqueda no quedó restringida por fecha, idioma o país de origen de las publicaciones.	Esto resulta especialmente preocupante en la población joven, en donde además de las exigencias académicas, la utilización

	actuales Revista Médica Electrónica Vol.41 N.2	y tratamiento. Se hicieron búsquedas en las bases de datos electrónicas		continúa de los diferentes dispositivos electrónicos contribuye de manera importante a disminuir no o tener la calidad de sueño.
54	Weilburg, et, al (2018) (95) Massachusetts Libro Tratado de psiquiatría clínica Massachusetts General Hospital 2017-2018	El insomnio y la depresión están ligados; la presencia de uno predice la aparición del otro. El tratamiento del insomnio concomitante a la depresión logra mejores resultados para la depresión	Historia del sueño relacionada con la psiquiatría. Evaluación del sueño y consultas relacionadas con el sueño Clasificación de los trastornos del sueño Trastornos del sueño relacionados con la respiración: Parasomnias: trastornos del despertar del sueño NREM	
55	Sirvent, et, al, (2021) (96) España Trastornos del sueño en sujetos adictos 2012 Publicado en un sitio web Interpsiquis 2012	Estudio clínico sobre trastornos del sueño en sujetos adictos 6. tratamientos REI y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh eficaces como la de privación y la restricción paradójica, junto a otras de higiene sómnica	Observamos que un 46% de adictos ingresan con trastorno del sueño pese a portar tratamiento. Buena parte del resto tenían neutralizado el síntoma por la medicación y otros mencionaban haber tenido trastornos en la etapa de consumo activo. En definitiva, casi un 80% de sujetos adictos refieren haber padecido en alguna ocasión trastornos del sueño	Una inmensa mayoría de sujetos adictos tienen quejas de sueño (aunque no padezcan trastorno) y les conceden importancia al hecho de dormir bien, lo cual tiene importancia sobre todo para aplicar generalizadamente medidas de higiene del sueño a pacientes en tratamiento de deshabitación.
56	Tena-Fernel, et, al, (2020) (97) México Trastorno del sueño. Un problema frecuente en los pacientes pediátricos diagnosticados con asma 2020 Publicado en Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas Vol. 29. N. 02	Estimar la frecuencia de trastornos del sueño en la población infantil de un Hospital de Segundo Nivel en Quintana Roo	Observando un riesgo en los niños asmáticos cinco veces mayor de presentar trastornos del sueño El alérgeno con mayor frecuencia entre los pacientes con asma y trastorno	La presencia de trastorno del sueño en la población infantil con asma es mayor a lo referido por otros autores; sin embargo, en la Práctica clínica diaria no es considerada como un elemento para tratamiento.
57	Macías M. 2017 (98) Costa Rica Perfil de paciente adulto mayor con trastornos del sueño, valorado en el servicio de unidad de	Caracterizar al paciente adulto mayor con trastornos del sueño, valorado en la Unidad de Valoración	Se documentó que la mayoría de las pacientes correspondía al sexo femenino 63.4%, de bajos	Es importante poder realizar una mayor capacitación de pacientes con trastornos del sueño, re-abrir la clínica del sueño y realizar

	valoración geriátrica del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología en el periodo comprendido entre enero 2015 a diciembre 2016. 2017 Tesis de especialización	Geriátrica del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología, en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2016	recursos económicos y baja escolaridad, además se documentó un importante consumo de hipnóticos.	autoevaluación de la misma para poder valorar el impacto en la población adulta mayor.
58	Ortiz H y Sánchez M. 2014 (99) España Estudio descriptivo sobre el tratamiento del insomnio en Atención Primaria de Salud en mujeres de un núcleo rural 2016 Sitio Web	Evaluar si, además de tratamiento farmacológico, las pacientes reciben algún otro tipo de tratamiento/recomendación por parte médico para tratar su problema de insomnio. Explorar si el profesional de enfermería realiza algún tipo de intervención en estas pacientes.	De las 765 mujeres mayores de 15 años adscritas al consultorio, un total 65 pacientes aparecen con este diagnóstico activo en los registros durante el periodo de estudio. Esto supone un 8.49 % de la población femenina.	. Los problemas fundamentales de salud que aparecen ligados a la queja de insomnio en las mujeres incluidas en la muestra El tipo de fármaco más utilizado para tratar el insomnio fueron las benzodiazepinas, mientras que el fármaco que se emplea con más frecuencia es el zolpidem.
59	Silva P, Bernardi M. 2020 (100) Brasil Estudio preclínico de un nutraceutico sedativo basado en fitonutrientes, ProSleepTM, en ratones macho: comparación con zolpidem 2020	Comparar el efecto sedante de un nutracéutico basado en fitonutrientes, ProSleepTM, en ratones macho con los de zolpidem, un medicamento hipnótico utilizado como inductor del sueño.	Tanto zolpidem como ProSleepTM mejoraron la inducción y la duración de la anestesia y la sedación inducida. Además, tanto zolpidem como ProSleepTM no mostraron efectos ansiolíticos. Por lo tanto, se puede sugerir que ProSleepTM tiene el mismo perfil farmacológico que zolpidem	Comparación entre los efectos farmacológicos de zolpidem y ProSleepTM muestra que el nutracéutico tiene el mismo perfil farmacológico, que se evitó, deducida por reducción de la latencia a la anestesia, reducción de la actividad general en campo abierto y ausencia de efectos ansiolíticos en el laberinto positivo elevado cuando se probó en ratones
60	Agustini; et, al.. 2021 (101) Brasil	Evaluar los efectos de la administración aguda de zolpidem (Zolp) en la respuesta de habituación de los ratones al aparato de campo	En la primera exposición, el grupo Zolp / OF presentó una disminución de las frecuencias de locomoción periférica, central y total y una mayor duración de la inmovilidad en relación al grupo Sal / OF. En la segunda exposición, solo el grupo Sal / OF	Los resultados sugieren que la administración aguda de 10 mg / kg de Zolp antes de la primera exposición a OF promueve una reducción de la actividad motora e induce déficits de habituación, lo

		abierto (OF), un modelo de memoria no asociativa	presentó comportamiento de habituación, demostrado por una disminución significativa de las frecuencias de locomoción central y total y una mayor duración de la inmovilidad en comparación con el grupo Sal / HC (expuesto por primera vez a OF).	que refleja un deterioro de la memoria no asociativo.
61	Zanin K, et, al (2016) (102) Brasil Efectos del zolpidem sobre la sedación, la ansiedad y la memoria en la tarea de evitación discriminativa del laberinto positivo 2012 Publicado en SpringerLink	Examinar los efectos del Zolp (2, 5 o 10 mg / kg, i.p.) sobre la formación de la memoria (aprendizaje, consolidación y recuperación) utilizando la tarea de evitación discriminativa del laberinto positivo.	La administración de Zolp posterior al entrenamiento (2 o 3 h) afectó la memoria posterior. Al igual que Zolp, la consolidación de la memoria Mid altera la consolidación cuando se administra 1 h después del entrenamiento	En particular, los efectos de deterioro de la memoria de Zolp son similares a los de Mid, con la excepción del momento en el que el fármaco puede modificar la consolidación. Finalmente, los efectos de la memoria no estaban relacionados con la sedación o la ansiolisis
62	Contreras MB, et, al. 2016 (103) España Análisis de la utilización de zolpidem en pacientes hospitalizados 2016 Publicado en european journal of hospital pharmacy	Analizar el uso de zolpidem en pacientes hospitalizados, considerando la dosis diaria que tomaban antes del ingreso y durante la hospitalización.	El 71,4 ellos estaban tomando dosis de zolpidem superiores a las recomendadas. Al 67,6 los pacientes se les habían prescrito zolpidem antes del ingreso, 32 pacientes mayores (90,6% con la dosis de 10 mg). Todos estaban tomando zolpidem antes del ingreso y el 66,67% eran pacientes mayores con dosis superior a la recomendada	En algunos casos sucedió al mismo tiempo que aparecían síntomas que podrían estar relacionados con los efectos adversos del zolpidem en el SNC cuando se toman dosis superiores a las recomendadas..
63	Durand, Ávila y Jiménez (2021) (104) México Evaluación clínica de los síntomas relacionados con el dormir Revista Psiques Vol. 20 Nro. 1	Proporcionar información que facilite y guíe el proceso de la evaluación del dormir y los síntomas relacionados, incluyendo herramientas auxiliares como la clinimetría e indicaciones para estudios clínicos complementarios		Algunos trastornos mentales representan síntomas en el dormir

64	Ioachimesu y El- Solh (2021) (105) Estados Unidos Revista Expert Opin Pharmacother. Vol.13 Nro. (9):	Se centra en las opciones actuales de farmacoterapia para el tratamiento del insomnio, en particular los agonistas de los receptores de las benzodiazepinas, que hoy en día representan el pilar de la terapia hipnótica.	La investigación para evaluar y formular tratamientos para el insomnio a menudo se complica por el hecho de que el insomnio suele ser de etiología multifactorial. La comprensión de los mecanismos moleculares y de los receptores implicados en la promoción del sueño en diversos trastornos podría proporcionar enfoques futuros en el desarrollo de nuevos fármacos	A largo plazo, se necesitan más ensayos controlados aleatorios para evaluar los efectos a corto y largo plazo de estos medicamentos y su eficacia en enfermedades mórbidas que afectan la calidad o cantidad del sueño.
65	Pérez P 2021 (106) España Estrategias para el tratamiento del insomnio 2021 Tesis de grado	Analizar los tratamientos disponibles para el insomnio y evaluar las posibles alternativas no farmacológicas que sean eficaces, pero más seguras	Se centran en los principales grupos de fármacos comercializados en España, benzodiazepinas, hipnóticos Z, antihistamínicos, melatonina, fitoterapéuticos y el lugar que ocupa cada uno de ellos en la estrategia actual	El tratamiento del insomnio con benzodiazepinas sigue siendo el más utilizado, a pesar de que existen otras estrategias terapéuticas no farmacológicas más seguras. El manejo del tratamiento del insomnio ha cambiado en los últimos años gracias a la aparición de nuevos fármacos y a las técnicas de intervención no farmacológicas.
66	Torrens I, et, al 2019 (107) España Prevalencia de insomnio y características de la población insomne de una zona básica de salud de Mallorca (España) Publicado en US National Library of Medicine National Institutes of Health	Conocer la prevalencia de insomnio y los hábitos, comorbilidades, calidad del sueño y tratamiento de los pacientes insomnes	591 y participaron 467. La prevalencia de insomnio fue del 21,1% (IC 95% 17,38-25,01) y de insomnio clínico del 6,9% (IC 95% 4,45-9,25). La mitad refería dificultades para realizar las actividades de la vida diaria y mantener un buen estado de ánimo. Asimismo, el 41,1% refería que habitualmente tomaba fármacos para dormir.	La prevalencia de insomnes en nuestra zona es semejante a la esperada en estudios realizados en población general. La presencia de algunos hábitos perjudiciales para el sueño y las comorbilidades pueden favorecer la cronificación del insomnio. Predomina el tratamiento farmacológico mientras que las terapias no farmacológicas de demostrada efectividad son muy ocasionales.

67	Tello T, Alarcón R, Vizcarra D. 2016 (108) Perú Salud mental en el adulto mayor: trastornos neurocognitivos mayores, afectivos y del sueño	Analizar el Neurocognitivos mayores reduce el rendimiento general del paciente y generan con ello exigentes necesidades de dependencia y cuidado cercano. La mayor frecuencia de trastornos del sueño como insomnio, somnolencia diurna y trastornos específicos como apnea	Trastornos neurocognitivos mayores (demencia) Trastornos afectivos en el adulto mayor Trastornos del sueño en adulto mayor	Los trastornos de sueño en el AM son frecuentes, importantes, tratables, pero subdiagnosticados. La principal tarea, aún pendiente, está en su reconocimiento
68	López F, Fernández O, Mereque M.A, Fernández L. 2015 (109) España Abordaje terapéutico del insomnio 2012 Publicada en Medicina de Familia. SEMERGEN	Realizar un abordaje integral tratando las causas o desencadenantes y sus síntomas y valorando su repercusión en el paciente.	Valoración y clasificación del insomnio Tratamiento del insomnio	Tienen degradación hepática por lo que debe disminuirse la dosis en pacientes ancianos y con disfunción hepática. Requieren realizar ajuste de dosis en insuficiencia hepática y/o renal y en ancianos
69	Viniegra A, et, al 2015 (110) España Un abordaje integral del insomnio en atención primaria: Medidas no farmacológicas y de fitoterapia frente al tratamiento estándar 2015 Publicada en ELSEVIER	Evaluar el impacto de medidas higiénicas del sueño, técnicas de relajación y fitoterapia para abordar el insomnio, comparado con medidas habituales (tratamiento farmacológico).	En la evaluación posterior no presentaban insomnio el 17 los pacientes del GI y el 5 l GC. Presentaban insomnio severo el 13 los pacientes del GC y ninguno del GI ( $p < 0,0001$ ).	El abordaje integrativo del insomnio puede ser resolutivo, disminuyendo las visitas y los efectos secundarios y la dependencia a benzodicep
70	VicentenM, et al, 2015 (111) España Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2010-2015	Explorar el patrón de uso de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2010-2015 y comparar su incremento con el de cinco países europeos.	En España (período 2010-2015), el incremento total en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos fue de 34,3%, siendo del 24,0% para Portugal, 4,0% para Italia y -6,1% para Francia.	Durante el período estudiado, el consumo de ansiolíticos e hipnóticos se incrementó en España, siendo el incremento superior incluso al reportado en otros países europeos

## 3.2. DISCUSIÓN

### 3.2.1. Reseñas significativas para mencionar

Después del uso de la escala de Pittsburgh, el sueño de los trabajadores nocturnos se clasificó como mal dormir en comparación con aquellos que tenían otras actividades, refiriendo Mamani (46) según sus impresiones que los nuevos fármacos requieren de receptores especiales (reducción de efectos secundarios, tomando en cuenta que existen tratamientos para el insomnio pero que pueden generar dependencia en los pacientes donde asumen auto-tratamiento farmacológico que generalmente son medidas no farmacológicas.

Por su parte, Mervin, et al. (47) Concluyeron que uno de los factores que generan la falta de sueño están relacionado con la cantidad de tiempo que se le dedica a descansar donde existe mayor concentración en las actividades nocturnas, en todo caso se evidencia que los adolescentes se ven afectados por malos hábitos en descansar, bien sea por educación o por el uso desproporcionados de los dispositivos electrónicos, activando una gama de enfermedades determinando poco bienestar en la población juvenil. Es decir, los grandes problemas de dormir en esta edad son por alteraciones ambientales o conductuales.

De la misma forma, en un artículo realizado por Carrillos et a. (36), establecen que el dormir se relaciona con la dieta el cual fue descrito por vez primera por Schenck en 1991 como "síndrome nocturno". La mayoría de los subtipos no diagnosticados en pacientes con una alimentación poco saludable, generando trastornos del sueño. En la literatura revisada se concluye que algunos de los casos se asociaron a otras patologías, generalmente dolor, obesidad, síntoma de piernas inquietas o sonambulismo, a pesar de ello se requiere estudios que profundicen sobre la enfermedad. En otro sentido, se tiene que el perfil seguro del zolpidem y la acupresión no mostraron efectos adversos aparte de la fatiga, las náuseas y la somnolencia diurna descritas en el libro de este fármaco aplicado a pacientes con ERC-aP que recibieron hemodiálisis en los grupos de control e intervención (49).

Seguidamente, Carberry.; Grunstein y Eckert (50), desarrollaron un estudio relacionado con cribado fenotípico detallado de pulmones colapsados y abiertos en una pequeña submuestra, determinando ambas características (aumento de la capacidad de respuesta del asa y del músculo) para obtener una comprensión fenotípica completa. En los que estos primeros resultados resaltaron la categoría de los fenotipos en la identificación de

pacientes con riesgo de daño en comparación con aquellos que se beneficiarían del tratamiento hipnótico con zolpidem. Dado que muchas personas con Apnea Obstrucción del Sueño (OSA); ya experimentan somnolencia durante el día, es fundamental que el uso de hipnóticos no cause adormecimiento. Según otros análisis recientes con zopiclona, la cual tiene una vida media más corta (~ 3 horas) no resultó en un mejor dormir. Obviamente, se necesita aumentar estudios sobre el impacto de zolpidem en OSA, incluidas las funciones de advertencia mediante un apropiado control.

Similarmente, se puede determinar que los trastornos complejos del sueño son inducidos por zolpidem, siendo necesarios utilizar estos fármacos en dosis terapéuticas para el insomnio. Los médicos deben estar atentos a los efectos secundarios de este tratamiento y tener cuidado al administrar el medicamento ya que la sobredosis, puede incluir somnolencia excesiva, confusión, ataxia, depresión respiratoria, incluso el coma o muerte o factores que aumenten la toxicidad como el uso concomitante de otros receptores del sistema nervioso central como el alcohol o benzodiazepinas (51). En otras palabras, la vigilia es el trastorno del sueño más común, el cual se presenta en la población general (principalmente en mujeres con cierta edad) y afecta la calidad de vida.

El primer paso, es medir el sueño en combinación con remedios naturales con el objetivo de reducir los síntomas no deseados. La medicación puede ser el último recurso. Se selecciona un agente hipnótico que tiene un inicio rápido de la hipnosis, con efectos hipnóticos mantenidos durante la noche y respuestas secundarias mínimas a lo largo del día. Este perfil fue logrado por el nuevo hipnotizador no BZD. La efectividad del tratamiento en pacientes con insomnio está relacionada con la eficacia del fármaco utilizado. No se recomienda para personas que no estén medicados con benzodiazepinas. No son medicamente fuertes y el comportamiento del paciente desempeña un papel esencial (21).

Cabe destacar, que entre 2014-2015, se determinó que hubo un aumento en el abuso de tranquilizantes, sedantes y somníferos prescritos (TSSp) entre los jóvenes españoles. El abuso de TSSp es más común entre las mujeres jóvenes que entre las adolescentes españolas. El consumo de alcohol, tabaco y marihuana se ha relacionado con TSSp (52). Al respecto, en un documento publicado por Esteve Pharmaceuticals, S.A, (26), indica que los trastornos del sueño están estrechamente relacionados con la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y los trastornos renales no relacionados con la ERC. Los trastornos renales

impregnan el mundo de la medicina del sueño más allá de los sospechosos corrientes, como la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) En los últimos años, se han establecido muchas asociaciones definitivas entre las enfermedades renales y los trastornos del sueño. Se justifica la obtención de una historia clínica diligente y la derivación inmediata a un proveedor de medicamentos para el sueño para una investigación adicional ante la primera sospecha de un trastorno insidioso del sueño. Este parece ser un enfoque razonable que pueden seguir los proveedores de atención primaria cuando trabajan con pacientes con trastornos renales (53).

### 3.2.2. Propiedades farmacológicas de la doxilamina

Entre las Propiedades de la doxilamina Esteve Pharmaceuticals, S.A, (26) refiere principalmente la farmacodinámica y la farmacocinética, tal como se describen a continuación:

**Farmacodinámicas:** Es una clase terapéutica: antihistamínico a utilizar, aminoalquil éteres, doxilamina, código ATC: R06AA09. Mecanismo de acción. La doxilamina es un antihistamínico derivado de la etanolamina con actividad antagonista antiinflamatoria, reversible y no específica sobre el receptor de histamina H1, cuyos efectos son farmacodinámicos. Tiene propiedades hipnóticas y sedantes, además de antieméticas y anticolinérgicas. La doxilamina puede atravesar la barrera de las células sanguíneas y activar la base del receptor H1, lo que produce sedación.

Parece que el efecto sedante puede producirse por antagonismo de los receptores de serotonina y los receptores muscarínicos. Rendimiento clínico y seguridad La doxilamina es eficaz para reducir la aparición del sueño y aumentar su profundidad y duración. El efecto del sueño dura hasta 30 minutos y es máximo entre 1 y 3 horas después de la administración, que corresponde al tiempo para alcanzar el plasma plasmático máximo.

Los efectos adversos de la doxilamina se deben generalmente a la farmacocinética (combinaciones de anticolinérgicos e histaminérgicos) y la farmacocinética. Cuando se toma a la hora de acostarse, puede quedar una semana de sedación debido a la vida media de la doxilamina. El nivel de pensamiento y actividad del paciente durante el día siguiente no se examinó adecuadamente (26).

**Propiedades farmacocinéticas:** La doxilamina presenta una alta solubilidad y los datos de estudios in vitro (células Caco-2) indican una alta permeabilidad. Se absorbe dentro de las 2-3 horas posteriores a la administración oral (Tmax). Los siguientes resultados

farmacocinéticos se obtuvieron mediante el estudio de la biodisponibilidad de agentes saludables en ayunas y dosis dietéticas utilizando Doxilamina Esteve 25 mg comprimidos recubiertos con película.

La doxilamina se ha utilizado en combinaciones con otras medicaciones como la piridoxina para tratar las náuseas en pacientes embarazadas en dosis recomendadas pueden surgir efectos tóxicos o adversos.

### **3.2.3. Clasificación farmacológica de la doxilamina**

Su distribución general es rápida. La unión al plasma es menor que la de otras vacunas y la tasa de unión a la albúmina humana es del 24%. La doxilamina puede atravesar los vasos sanguíneos del cerebro. Metabólica o biotransformación

Como la biotransformación de la doxilamina no se ha estudiado en detalle, no se han identificado las enzimas implicadas. Los principales procesos metabólicos son: N-desmetilación, N-oxidación, hidroxilación, N-acetilación, N-desalquilación y eterólisis. La doxilamina induce el citocromo P450 (tipo fenobarbital) en ratones, pero no se conoce. Puede actuar como inductor enzimático en humanos. La vida media de eliminación del succinato de doxilamina es de aproximadamente 10 a 13 horas en adultos sanos y de 12 a 16 horas en adultos. Estos fármacos se excretan en la orina como doxilamina inalterada (aproximadamente 60%) y los metabolitos nordoxilamina y dinordoxilamina. Información farmacocinética / farmacodinámica, Aunque es necesaria una exposición adicional a estos fármacos, no hay datos suficientes sobre la farmacocinética de la doxilamina en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

### **3.2.4. Datos Farmacéuticos**

En tal sentido, Seonghae y otros (55) realizaron evaluaciones de tres parámetros de rendimiento (EP) en un estudio donde se tomó en cuenta el Digit Symbol Substitution test (DSST), Cognitive Reaction Time (CRT) y Escala Visual Analógica (EVA) de autoevaluación de la somnolencia, en los que el efecto de zolpidem fue inmediato ya que el tiempo máximo de respuesta de las pruebas de desempeño (DP) fue similar al T max. Esta rápida aparición de los efectos de EP fue coherente con una investigación anterior. Por lo tanto, se dice que la exposición a zolpidem en féminas aumentó en un 30% y el perfil de puntuación de la EVA fue específico de género. Se presume que el aclaramiento metabólico mediado por el citocromo CYP3A puede no ser significativo debido a las diferencias en los dos sexos, ya que la actividad de CYP3A es mayor en mujeres que en

hombres y el aclaramiento  $t_{1/2}$  es similar. La pérdida de peso será seguida por fatiga constante. Además, dado que la dosis para la mujer es menos del doble que la del hombre, la reducción de la cantidad debe basarse en evaluaciones especiales (55).

Parte de la discusión vale la pena mencionar que la doxilamina contiene principios activos obtenidos a partir de una combinación de medicinas denominados antihistamínicos, que tienen un efecto sedante y anticolinérgico, esta acción puede causar sedación excesiva y afectar la función cognitiva y con una sobredosis a una neurotoxicidad. Ha sido un tratamiento dirigido a las personas mayores de 18 años que se les diagnostica depresión. Además, se reconoce que es eficaz cuando se usa junto con descongestionantes para afecciones médicas simples, como gripe y tos. El ingrediente activo de Doxilamina es hidrogenosuccinato de doxilamina. Estos medicamentos pertenecen al grupo de antihistamínicos H<sub>1</sub> y ayudan al manejo del insomnio a corto plazo, pero la tos y los resfriados también son una razón para usar este medicamento si lo tiene. El uso más común del tipo de H<sub>1</sub> es para el cuidado de alergias y ciertos tipos de dermatitis atópica. La doxilamina y varios antihistamínicos H<sub>1</sub> de primera generación atraviesan la barrera de las células sanguíneas e inhiben los receptores H<sub>1</sub> que estimulan la vigilia, lo que provoca somnolencia. Por tal motivo, esos fármacos se utilizan para tratar el insomnio leve (56).

De modo similar, lo plantearon Lugoboni y otros (57) en cuanto al Zolpidem quienes indicaron que no es una benzodiazepina, ni es tóxico y puede prolongarse. De hecho, así fue explicado por Istvan y sus colegas, los medicamentos tardaron casi 30 años en comenzar a funcionar después de ser enviados a médicos en muchos países. Sin embargo, se ha contribuido a que el producto sea utilizado mediante el abuso debido al escenario de que la empresa está trabajando diligentemente para evitar el uso excesivo de drogas y ha sido descrito como uno de los más adictivos. Por ejemplo, en Italia ha promulgado las regulaciones muy restrictivas del mundo dirigidos principalmente al nitrazepam, aunque esto no evitó su consumo descontrolado. Considerando unos 1400 casos de hospitalización por adicción a dosis altas de benzodiazepinas y similares, ninguno se debió al flunitrazepam, mientras que la mitad correspondió al lormetazepam. El zolpidem ocupó el cuarto lugar entre las 29 moléculas presentes.

En definitiva, se ha descubierto que algunas descripciones de BZD son seguras con resultados positivos. Una presentación más pequeña y representativa, con una reducción

de la dosis respaldada por el procedimiento de mantenimiento cubierto por los diversos usos a largo plazo de BZD, informó a los pacientes si había un problema con el proceso de corte (58). La relación entre la falta de dormir y otras áreas, se determina en que la alteración del sueño es un fenómeno que a menudo se pasa por alto debido al hecho de que ocurre con dificultad para hablar o causa distracciones severas. Además, el uso de tablas, especialmente pruebas significativamente caras como el cuestionario de Pittsburgh y la Escala de Somnolencia de Epworth, facilitan el descubrimiento y la penetración de este. Hay muchas formas diferentes de tratar los trastornos del sueño, de las cuales se descubrió recientemente que tienen efectos secundarios importantes (38).

Dado que el insomnio está asociado con depresión o ansiedad, el tratamiento con hipnóticos solos no es necesario, sino que es fundamental las psicoterapias combinándolas simultáneamente (81). Este estudio sugiere que las regulaciones sobre las prescripciones del seguro pueden ser eminentemente efectivas para reducir la exposición al zolpidem en adolescentes que en adultos (60). Por lo tanto, el zolpidem es seguro y se recomienda para pacientes con insomnio, incluidos los ancianos. Los estudios han demostrado que esta receta a menudo se compara con otras pastillas para adormitarse, tales como las benzodiazepinas y la zopiclona.

Parece que el tratamiento genera efectos nocturnos mínimos sobre la cognición cerebral y el estado de ánimo. Además, hay poca evidencia de tolerancia y sus incidencias hipnóticos del zolpidem y de síntomas de desvelo o recaída después de suspender el medicamento así lo sugiere (menos de 10 mg por día) o con el uso prolongado (61). Un aporte significativo es el realizado por Xiang y otros, (62), reflejando el resultado de un meta-análisis demostrando que esta medicina es eficaz e inequívoca para la falta de reposo en un mes. Sin embargo, cuando se utiliza para tratar la vigilia, se debe tener en cuenta las consecuencias del descanso. En el futuro, se necesitarán ensayos clínicos a gran escala para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento del insomnio de acuerdo con el concepto y propósito informado en asociación con los patrones de sueño.

Para Jiang y otros (63), realizaron un estudio entre el efecto placebo consistió en 2 marcadores de fase en el momento del tratamiento. Primero cayó y luego se estabilizó la tendencia a la baja continúa después de la retirada; ha habido un aumento constante de las terapias combinadas en un largo período de tiempo durante los últimos años. La eficacia del placebo para resolver la apnea del sueño puede conducir a estrategias

mejoradas y más adaptativas que requieren un menor uso del fármaco para controlar el medicamento adecuado. Al respecto, los cambios no mencionan diversos problemas médico-legales asociados con la dificultad y el dormir inconsciente causados por zolpidem. Es necesario estudiar los impedimentos legales de este comportamiento ya que el problema persiste y será particularmente fundamental en Australia, donde las advertencias de estas implicaciones no se ven bien afectadas por esta teoría con mayor frecuencia que en otros países (64).

Notablemente, investigaciones revelan que el zolpidem mejora la calidad del descanso al estimular el sistema respiratorio para contrarrestar la poderosa energía estimulante energética de la atomoxetina en la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS). Las transformaciones ocurren sin alterar la tasa de eventos respiratorios o hipoxemia nocturna. Sin embargo, se debe tener cuidado ya que la adición del medicamento no provoca vigilia notable al día siguiente, pero interfiere con el propósito de la alerta matutina (65). Las deducciones demuestran que la etiología de DoC (delirio o confusión), dado el potencial de daño anaeróbico, en el que desempeña un papel en el cultivo de estos fármacos en el tratamiento de DoC y en futuros trabajos investigativos. Se apoyan la evaluación de todos los pacientes con DoC con zolpidem y / o lorazepam (66). Los resultados sugieren que la medicina con lemborexant puede abordar algunos de los cambios estructurales en adultos con insomnio (67).

Es razonable la revisión, al presentar terapias nuevas e innovadoras para un apropiado pernoctar, incluidas las mejoras recientes en los trastornos cognitivo-conductuales (TCC-I) y un antagonista avanzado del receptor de orexina (DORA) para el desvelo. Estos tratamientos son eficaces y amplían sus acciones y pueden proporcionar mejores resultados para las personas que lo conllevan a un estado crónico (68). Teniendo en cuenta los beneficios del estudio y los posibles efectos secundarios de las benzodiazepinas y las no benzodiazepinas, una cantidad limitada de doxepina parece ser el mejor fármaco para mejorar el dormir y sus patrones. Se necesitan ECA futuros que estudien las derivaciones de los hipnóticos, en particular la doxepina baja, sobre el insomnio en los ancianos (69).

La vacuna viene con la declaración de seguridad de la FDA para la dosis reducida en mujeres, ya que se puede tomar por la mañana después de la ingestión del zolpidem (70). Se han informado cambios de comportamiento que repercuten en el humor, problemas de ansiedad y alteraciones del sueño. Es necesario inspeccionar el uso de esta medicina en

la población. Los psiquiatras y terapeutas conocen sus consecuencias para así considerar las medidas pertinentes para controlar su uso (71).

Sin duda alguna, es necesario comprender mejor la eficacia, los efectos a largo plazo y la seguridad de estos medicamentos. También hay otras moléculas en expansión que abren un espacio prometedor para la investigación básica y el tratamiento para descubrir nuevas terapias (72). Cada una de estas revisiones se han centrado en el papel de la promoción y el liderazgo de distintos países tal es el caso de Turquía que aún tienen que trabajar en la medicina para mejorar la salud y apoyar el uso eficaz de los tratamientos. Por ello, es vital establecer una asociación médica profesional, que perfeccione la cantidad y calidad del personal médico y ampliar las instalaciones de desarrollo (73).

Dado que el insomnio es una enfermedad crónica, se recomienda un medicamento de un amplio periodo, con alta seguridad. Se requiere mantener la higiene del sueño y la actividad física. De igual forma, estas mejoras son una ventaja fundamental de la terapia con medicamentos. Sin embargo, esta información debe considerarse con cautela ya que no hay retorno a largo plazo en los datos. Entre los problemas encontrados se deriva la falta de dormir con este tipo de tratamiento, determinando que son primordiales el conocimiento sobre el procedimiento, así como el tiempo y el costo en recibir estos procedimientos. Numerosos estudios han demostrado que algunos métodos también pueden ser recetados por especialistas y enfermeros (74).

Cerpero y otros (75) consideran que hay muchas causas que originan la ausencia de sueño en los adultos mayores. Los escenarios incluyen restricciones en la cotidianidad personal, mal funcionamiento en su organismo, disminución de la calidad de vida, aumento de la mortalidad y morbilidad, a menudo trastornos mentales y exacerbación de padecimientos crónicos. El equipo sanitario suele pasar por alto la relación entre la falta de dormir y la salud de las personas avanzadas. Estos cambios están asociados con el proceso de envejecimiento normal, excluyendo la carga adicional de enfermedades contagiosas y el acrecentamiento de los costos médicos. Se ha informado de una combinación de fármacos no farmacológicos y farmacológicos.

El seguimiento oportuno y adecuado de las combinaciones y la reducción de varios medicamentos reducen el peso o los efectos secundarios. Mientras que Morales, Aguilar y López (76) indican que, a diferencia de los ancianos, todas estas cosas se pueden manejar en el futuro y, por lo que tienen más control en la ancianidad de la población

planteando un gran desafío para un estado saludable, ya que el número de usuarios de los servicios aumenta rápidamente con la edad. Por tanto, es importante identificar factores demográficos y clínicos que se asocien a un mayor riesgo de toxicidad, como edad, género, comorbilidades y su uso concomitante de otros medicamentos y por ello es necesario desarrollar planes de acción y políticas de prevención, conducta y atención sanitaria que eviten el abuso de la medicina.

Lira y Custodio (77) destacan que el sueño es un requerimiento humano, y su corta duración con la edad, afecta directamente la salud y el bienestar humanos, y tiene un impacto en la cognición y el rendimiento, así como en el aprendizaje y, por lo tanto, en el mantenimiento de una buena noche de sueño es fundamental para mejorar la inteligencia humana. Es necesario desarrollar la conciencia del buen dormir para los estudiantes y el público en general, y realizar investigaciones para determinar qué causa una adecuada comprensión y protección.

Muchos estudios han demostrado que la atención prolongada para dormir causa cambios de humor, disminución de la inteligencia, fatiga y somnolencia diurna, pero las consecuencias también pueden ser causadas por hormonas y el metabolismo del individuo. Por lo tanto, descansar lo suficiente no solo es necesario, es esencial. En caso de insomnio severo, el especialista diagnostica y trata cualquier medicamento que considere más apropiado. Por otro lado, a veces esto es un problema con ciertas condiciones, como estrés, ansiedad o transformaciones en su vida debido a la aterosclerosis. Sólo entonces el farmacéutico tiende a ser eficaz y cuenta con el fármaco, el cual es un buen producto con pocos efectos secundarios. Este tipo no es muy utilizado por los médicos españoles.

Por eso, generalmente, las estrategias comerciales definidas por la empresa se basan en las instrucciones desde el punto de vista farmacológico y, en algunos casos, en el paciente. Con estos consejos conductuales y dietéticos, la farmacia generalmente resuelve muchas situaciones, eliminando la necesidad de que la persona acuda a un médico tratante (78). Dentro de este marco, Jiménez (79) aporta unos resultados interesantes ya que apoya lo descrito por algunos autores referidos donde muestran que el zolpidem LM para el cuidado del insomnio a largo plazo es un tratamiento rentable, seguro y ampliamente aceptado para los pacientes (79). Asimismo, se ha evidenciado que los moduladores del sistema GABA-érgico, como el zolpidem, pueden ser terapias alternativas. Se necesita

más investigación para explorar minuciosamente los beneficios y riesgos de usar el medicamento en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos de la movilidad (80).

Otro elemento que vale mencionar es el artículo desarrollado por Rosini y Pooja (82) en el cual destacan que el ronquido es un sonido que hace cuando respira mientras duerme. Por lo general, son solo ronquidos leves debido a la vibración de los tejidos blandos, ocasionalmente los pacientes tienen síndrome de apnea obstructiva del sueño. Además, el roncar durante el día se producen síntomas desagradables entre ellas: fatiga excesiva, cambios de humor (debilidad o ansiedad), disminución de la salud física y / o mental, así como insomnio y, en la mayoría de los hombres, disfunciones sexuales. Un efecto secundario del mal dormir son las pesadillas y las recurrencias en las mujeres. Esto puede deberse a una mayor incidencia de enfermedades mentales y más estrés. Incluyendo alucinaciones peligrosas a menudo asociados con una función y acumulación deficientes, así como la memoria del contenido de los sueños.

Quedando el resto del sueño, y no es muy bueno. Causadas por el miedo o la ansiedad extrema que se produce, o por situaciones consideradas hostiles, y pueden significar mucho para el paciente. De esta forma, tales escenarios afectan la experiencia del sujeto y se ponen en un proceso de conexión y unificación de la mente. Desde una perspectiva más general, las alteraciones del sueño son ampliamente frecuentes en pacientes con insuficiencia renal crónica, tanto en pre diálisis con insuficiencia renal. Comúnmente son el insomnio, el síndrome de piernas inquietas, la apnea obstructiva del sueño y la somnolencia diurna. Los principales factores de riesgo incluían estrés, depresión, diabetes, hipertensión arterial, problemas respiratorios y el tiempo necesario para la diálisis (83).

La terapia del sueño también está disponible en necesidades populares y profesionales, por lo que a menudo es buscada por personas con una amplia gama de emociones, y esa afirmación ha encontrado una voz entre los defensores y el control sobre ella, a pesar de que la estrategia actual o forma parte del tratamiento diario de las enfermedades mentales y todavía no se encuentra en las instrucciones médicas. Quienes aún lo apoyan usan una combinación de benzodiazepinas y antidepresivos y lo ven a modo de un "eje médico" en psiquiatría. Sin embargo, conviene aclarar que el primer concepto se adaptó al hecho de que una simple aplicación de fármacos sedantes durante unos días a veces le da un nombre (84).

En tal sentido, Castro et al. (85) a seguridad y eficacia de las dos formulaciones de zolpidem fueron similares. La medida sublingual de 5 mg indujo un mayor sueño. La prueba de vigilancia psicomotora mostró consecuencias residuales menores 30 minutos después del despertar, que revertieron a las 2 horas. No se han observado efectos físicos o mentales al usar esta medicina con cualquier medicamento. El peligro de dependencia aumenta con la dosis, la duración del tratamiento y la participación de las benzodiazepinas. Asimismo, la Agencia Española de Medicamentos, describe que el riesgo es alto en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. En caso de adicción física, la interrupción inmediata del remedio puede ir acompañada de sintomatologías como insomnio, dolor de cabeza, muscular, ansiedad, depresión, confusión y malestar. En casos graves, los síntomas pueden incluir: pérdida del conocimiento, autoestima, audición, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz y al contacto con todo el cuerpo y convulsiones (86).

Se ha verificado, mediante cada una de estas exploraciones que los sueños son necesidades físicas, donde se restauran funciones cognitivas, salud pública. Actualmente hay alrededor de un centenar de especies diferentes tipos de sueños y orígenes. Esto puede causar problemas de memoria y aumentar el riesgo de dolor. Ocurre como resultado de una colisión o evento, a través de consecuencias de ciertas enfermedades: cerebrales, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, Alzheimer o diabetes. Dado que en muchos casos el dormir se trata de forma ambulatoria juntamente con los padecimientos crónicos o de larga duración, los farmacéuticos locales tienen un especial interés ya que todos los fármacos hipnóticos disponibles en España se encuentran en farmacia. Además, más de 50 de los aproximadamente 200 productos certificados son para tratamientos que no requieren receta médica o se envían gratis desde las farmacias, incluidas varias hierbas.

Una vez aprobada la valoración del sueño, el farmacéutico, que es un profesional médico especializado en medicación, vela por la seguridad y validez de la rutina del descanso. Entonces, al dividir una de las distintas tareas del fármaco hipnótico, asegura que el paciente tenga toda la información. Debe usarse correctamente. Y, en el caso de la medicación continua, se prueba la eficacia del medicamento, facilitando el cumplimiento, especialmente en pacientes con enfermedad crónica grave o prolongada (87). De acuerdo con la experiencia investigativa de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (89), señalan que el sueño es el mejor desde la niñez. Se puede decir,

que las dificultades aumentan a partir de los 11 o 12 años, y 7 de cada 10 adultos experimentarán problemas que afectarán el buen descanso a lo largo de su vida (89).

El insomnio es un problema de salud; ya que está relacionado con el aspecto mental, discapacidades funcionales y físicas. Aunque ha habido muchas mejoras en el diagnóstico y tratamiento del desvelo. Dos terapias clínicas primordiales, farmacológicas y no farmacológicas, ahora están respaldadas por evidencia basada en múltiples ensayos clínicos. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estas ideas, por lo que se requiere una mejora en los procedimientos médicos disponibles que incluyen el tipo de sueño, el comportamiento y las preferencias del paciente, para evidenciar si se necesita un segundo medicamento en el futuro (90).

Contreras (90) indica que se asesoran a los médicos en el manejo inicial de medidas no farmacológicas para ayudar en todo lo relacionado con el sueño con el fin de asegurar la aparición precoz de los problemas y tratarlos correctamente. Finalmente, el momento de las terapias farmacológicas sigue siendo un tema que debe aclararse. Aunque la investigación promueve la seguridad hasta por 6 meses, existen otros estudios que advierten sobre los efectos adversos para la salud humana (cambios en el cuerpo, cáncer, alteraciones inmunológicas, entre otros) asociados con el uso prolongado. Se requiere búsqueda o investigaciones más larga, controlable antes de reconocer esta premisa.

De este modo, Annetta (91) refiere que el zolpidem puede potenciar la armonía y los sueños de manera permanente; destacando que, en el 2021, la FDA aprobó una reducción de dosis de 5 mg para las mujeres. El uso a largo plazo no está indicado, se usa libre y adicionalmente permite dormir y prevenir la resaca. Sin efecto en comparación con el zolpidem convencional según el artículo desarrollado por Xia, Yu y otros (92), indican que el impulso homeostático para dormir se refiere a un cambio en la actividad neuronal, pero se sabe poco sobre el funcionamiento del circuito de entrenamiento en la fase de sueño. En este estudio, se encontraron que los sedantes producen una variedad de trastornos del sueño al afectar selectivamente dos modalidades reguladoras: el sistema histamínico y el noradrenérgico.

Los calmantes que aumentan la sedación profunda sin los efectos secundarios médicos de la hipotermia los cuales son útiles. Una cuestión física imprescindible es cómo se activan las neuronas pre-ópticas con el descanso y los analgésicos adrenérgicos  $\alpha_2$ , hay que comprender qué señales de somnolencia pueden indicar respecto al sueño y mejorar las

generaciones futuras de sedantes. La frecuencia de diferentes trastornos de sueño (TS) está aumentando en la población. Muchos factores han contribuido al aumento de la incidencia y gravedad del TS, y es cierto que, debido a su importancia en el tratamiento, se presta más atención a estas enfermedades. También está claro, que el estilo de vida actual ha mejorado drásticamente, acrecentando la cantidad de tiempo en la noche al trabajo y dedicando menos al descanso o al dormir. Esto es de particular preocupación entre los jóvenes, donde, además de las demandas de aprendizaje, el uso continuo de varios dispositivos electrónicos da como resultado una reducción y duración de la calidad del sueño (93).

El insomnio se caracteriza por problemas intermitentes con el inicio, el ritmo, el esfuerzo o la calidad del sueño que ocurren a pesar de las circunstancias y oportunidades necesarias, así como las etapas críticas de malestar o daño del empleado. Se necesitan exámenes de detección correctivos para desarrollar tratamientos que mejoren la cantidad y la calidad del sueño y reduzcan los daños en la vida cotidiana. No existe un tratamiento mejor y especializado para los pacientes con insomnio y, en cualquier caso, siempre le corresponde al especialista desarrollar un tratamiento personalizado para todos los pacientes basado en la cognición, la práctica diaria y la experiencia (94). Los pacientes con alteraciones del estado de ánimo o ansiedad, o con otros síntomas psiquiátricos a menudo sufren de problemas para dormir; además, aquellos con insomnio, apnea, narcolepsia y diferentes trastornos del sueño.

Hay una asociación bidireccional entre depresión y sueño, el insomnio lo predice presentando anomalías del sueño fisiológico, como cantidades reducidas de dormir profundamente; alterando en la continuidad global y el mantenimiento del sueño, y cambios en el patrón temporal, la cuantía y la composición de movimientos oculares rápidos (REM). La falta de sueño podría precipitar además una desregulación afectiva (p. ej., manía). En reconocimiento de la importancia de los trastornos del sueño en la psiquiatría, todas las versiones del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), han incluido un apartado de trastornos del sueño. La plantilla de los centros de trastornos del sueño en EE. UU., cuenta universalmente con psiquiatras y psicólogos, que lideran los trabajos de investigación sobre el sueño y sus trastornos (95).

Reforzando esta idea, el XIII Congreso Virtual de Psiquiatría (96) señaló que los trastornos del sueño son la psicopatología de adicción más común que a menudo se pasa

por alto. Independientemente del tipo de medicamento, generalmente todos causan somnolencia. En estos casos, el insomnio articular es la forma frecuentemente de la enfermedad, especialmente aquellos que toman psicoestimulantes (cocaína, cafeína y anfetaminas). Sin embargo, los antidepresivos (alcohol, derivados opioides, ciertos psicotrópicos) lo sufren en mayor proporción.

El tratamiento para el insomnio afecta por igual a hombres y mujeres, pero este último se relaciona principalmente. La mayoría de los dependientes psicotrópicos tienen problemas para conciliar el descanso (incluso si no lo son) y son valorados por su buen sueño, y se preocupan por la falta de este. Los dispositivos terapéuticos para dormir varían y pueden ampliarse según el requerimiento del paciente. Es esencial reducir la duración del medicamento y tener instrucciones para lograr un sueño adecuado. En el tratamiento de incisivos graves, otros métodos incluyen la reducción a la adicción en pacientes comórbidos, las propiedades sedantes de los fármacos hipnóticos indirectos son utilizadas para desarrollar sinergias (p. Ej., Interactuar con la hipnosis usando un fármaco con perfil sedante). Supervisando la situación.

Las pesadillas y los sueños de adicción a las sustancias son comunes entre los adictos y causan dolor y desesperanza. A veces son torturados por los médicos, mediante las medidas farmacológicas, psicoterapéuticas y de comprobación del sueño que tienden a ser útiles. Las evaluaciones del comportamiento son particularmente efectivas en casos de parasomnia, como opresiones relacionadas con el abuso de drogas o alcohol. La medición de la higiene somnífica es fundamental desde el inicio del proceso y en muchas terapias críticas (96).

Asimismo, Tena et al. (97) Refirieron que la presencia de sueño en niños con asma es mayor que la reportada por distintos autores. Sin embargo, en la práctica médica moderna, no se considera una medida terapéutica viable que retrase el tratamiento en el manejo de enfermedades que afectan el comportamiento y la inteligencia. Es primordial capacitar más a los pacientes con trastornos en el dormir, reabrir la clínica del sueño y poder realizar autoevaluaciones para evaluar su impacto en los adultos (97). Por otra parte, se evidenció en este trabajo que la población que presenta este trastorno es el femenino. La patología mayormente frecuente es la hipertensión arterial, diabetes y padecimientos psiquiátricos. El grado de dependencia fue un factor fundamental en la mala calidad del descanso según la escala de Bathel y Lawton. En el universo de estudio se documentó uso significativo

de hipnótico y sedantes tales como Benadramina, Melatonina e Hidrato Cloral. La incontinencia urinaria y la poca actividad física jugaban un papel esencial en la calidad del sueño (98).

De esta manera, los problemas de salud subyacentes asociados con la exacerbación del insomnio en las mujeres incluidas en los criterios fueron enfermedad mental, adherencia biológica y dificultades de salud, patrones de consumo de alcohol frecuentemente relacionados con la enfermedad. Los medicamentos que se usan comúnmente para tratarlo incluyen: El hipnótico más utilizado es el zolpidem. Estos resultados sugieren que casi no existe un tratamiento no médico para ello. También será el punto de partida de nuevos enfoques para abordar este tema en la atención primaria y de nuevas investigaciones para ampliar la base del conocimiento y de su tratamiento (99).

La comparación de las propiedades farmacológicas de zolpidem y ProSleep™ muestra que los nutracéuticos tienen el mismo perfil de fármaco. Esto se infiere por una disminución de la latencia de la anestesia, de la actividad general en el área abierta y ningún efecto ansiolítico en el laberinto benigno. Esta Prueba se realizó en ratones (100). Nuestros resultados indican que la administración aguda de 10 mg / kg de Zolp antes de la primera exposición al aparato de campo abierto (OF) promueve una reducción de la acción motora e induce déficits habituales, lo que refleja un deterioro de la memoria no asociativo (101).

Cabe considerar, por otra parte, que en el artículo publicado por Zanin (102) los efectos del olvido se produjeron cuando se administró Zolp antes o 2-3 horas posteriores del ejercicio. Estos déficits de memoria no están coherentes con la dependencia del estado. Además, Zolp no influyó en la recuperación de esta en particular, los impactos de Zolp sobre el deterioro de ella son similares a los de Midazolam (Midazolam, una benzodiazepina clásica) excepto que el fármaco puede modular la estabilización. Después de todo, los efectos de la memoria no estaban relacionados con la sedación o la ansiedad. Un alto porcentaje de pacientes de edad avanzada tomó dosis de zolpidem superiores a las recomendadas. En algunos casos se ha acompañado de síntomas que pueden estar relacionados con las causas secundarias del zolpidem sobre el sistema nervioso central a dosis superiores a las recomendadas. Se deben seguir las últimas recomendaciones de dosificación para evitar posibles efectos secundarios (103).

Al respecto, Durand, Ávila y Jiménez (104) indicaron que evaluar los síntomas relacionados con el sueño es necesario y el conocimiento del enfoque clínico de los trastornos puede ser limitado. Es de esperar que estas sugerencias proporcionen a los médicos herramientas útiles al entrevistar a pacientes con tales quejas. Se requieren más ensayos controlados aleatorios para valorar los efectos a corto y largo plazo de estos fármacos y su eficacia en las condiciones comórbidas que afectan la calidad o cantidad del sueño (105).

Por su parte, Pérez (106) señala que el tratamiento del insomnio con benzodiazepinas sigue siendo ampliamente utilizado, aunque se establecen estrategias no farmacológicas más seguras. Este ha cambiado en los últimos años con la llegada de nuevos fármacos y técnicas de intervención. El equilibrio entre el manejo de la vigilia y los efectos negativos de varios medicamentos es una consideración esencial al elegir el tratamiento. Existen alternativas no farmacológicas que mejoran la calidad del sueño y tienen muchas ventajas frente al tratamiento puramente farmacológico, como la educación en higiene del sueño y la terapia cognitivo-conductual.

Por ello, Torrens y otros (107) indican que la prevalencia del insomnio en la región es comparable a lo que se espera de las encuestas de opinión. La presencia de algunos hábitos de descansos nocivos y comorbilidades puede contribuir a la persistencia del desvelo, por lo que el proceso de esta patología debe verse en un contexto más amplio. Predomina el tratamiento farmacológico, mientras que las terapias no farmacológicas de probada eficacia son muy aleatorias. Los trastornos del sueño en la AM son comunes, importantes y tratables, pero no se diagnostican adecuadamente. La principal tarea que queda es identificarlo (108).

Los hipnóticos no benzodiazepínicos parecen respetar y mejorar la arquitectura fisiológica del insomnio en individuos sanos y tienen poco efecto sobre el sueño REM y sus patrones. Sufre hepatotoxicidad e insuficiencia hepática, por lo que debe reducirse la medicación en pacientes de edad avanzada. Tomar porciones excesivas o prolongadas por encima de la dosis recomendada sin un cese gradual puede causar efectos secundarios como pérdida de la memoria, ansiedad o vigilia recurrente. Es necesario ajustar la cantidad en caso de insuficiencia hepática y / o renal y en los ancianos (109). Un enfoque integrado del desvelo puede ser fundamental ya que reduce las visitas, los efectos secundarios y la adicción a las benzodiazepinas (110).

Finalmente, se tiene el artículo publicado por Vicente y otros (111) quienes mostraron que, durante el período de estudio, el uso de ansiolíticos e hipnóticos aumentó en España, y este aumento fue mayor que en otros países europeos. Los resultados indicaron que, junto con los datos anteriores, como en los últimos 25 años, en el que aumenta el uso de estos medicamentos no se detiene. La capacidad de producir la dependencia de las benzodiazepinas, consumida en muchos casos durante meses, años e incluso contratos, en comparación con lo que se recomiendan las directrices funcionales clínicas.

Alto consumo puede aumentar las afecciones absolutas de Alprazolam y Lorazepam para incrementar el uso de estos medicamentos en las encuestas. Tazepam se ha acentuado y el zolpidem no son con grandes frecuencias. Si bien la investigación basada en pacientes individuales requiere los motivos de su uso, lo que genera varias dificultades, la sobredosis y la dependencia puede llevar a efectos tóxicos como la sobredosis y reacciones adversas como la falla de la memoria, un mayor riesgo de daños en la memoria, accidentes de tráfico o ingresos reducidos en los padres. Crear nuevos tratamientos con benzodiazepinas o sus contrapartes y la prescripción cuidadosa y un seguimiento estrecho en pacientes que utilizan zolpidem y deben limitarse a los casos más graves en los que existen condiciones graves que limitan la actividad del paciente o en estrés significativo y no tienen que ampliar su uso después de unas pocas semanas (111).

### **3.3. PERSPECTIVA FUTURA**

El trastorno del sueño es una realidad que experimenta una gran cantidad de la población y siempre se ha buscado la forma más rápida y efectiva para erradicarlo estos estudios indican que a pesar de que existen tratamientos como el Zolpidem y la Doxilamina son fármacos que aún se pueden usar sin altos riesgos, ni descansos nocivos ni comorbilidades, las investigaciones demuestran que no se ha logrado estimar los niveles de deterioro que puede ocasionar en el ser humano, de manera que es fundamental desarrollar estudios con un grado de profundidad que merece el tema.

Estos medicamentos están asociados Alprazolam y Lorazepam, Tazepam o benzodiazepina, sin embargo, estos fármacos no tienen los mismos efectos con Zolpidem y la Doxilamina, no ocasionan efectos en la memoria, sedación o erradica la ansiedad, ni presentan síntomas que deterioren al sistema nerviosos central.

Por lo tanto, las perspectivas futuras están orientadas fundamentalmente en los pacientes con trastornos del sueño que pueden tratarse con otro tipo de terapias y se le puede

suministrar estos tratamientos como Zolpidem y la Doxilamina porque con control, seguimiento y psicoterapia el paciente puede lograr avances significativos al respecto, por ello, se hace necesario elaborar un tratamiento que ayude a este tipo de paciente sin generar dependencia ni alteraciones en su sistema.



## CONCLUSIONES

El estudio logro identificar que tanto el zolpidem como la doxilamina son medicamentos utilizados para tratar trastornos del sueño debido a sus propiedades sedantes e hipnóticas. Sin embargo, ambos presentan un grado leve de dependencia, lo que sugiere la necesidad de un uso controlado y limitado en el tiempo. Se evidencio que estos medicamentos no muestran efectos adversos significativos cuando se utilizan correctamente pero su uso prolongado puede llevar a una dependencia, destacando la importancia de una supervisión médica constante.

Las evidencias durante la sistematización de los datos obtenidos en esta investigación se determinaron que ambos son eficaces en la inducción del sueño y la mejora de la calidad del mismo. Sin embargo, su mecanismo de acción y el perfil de efectos varían, lo que requiere una selección cuidadosa basada en las necesidades específicas del paciente.

El zolpidem, un hipnótico no benzodiazepinico, su mecanismo de acción se centra en la modulación de los receptores GABA, actúa rápidamente y es preferido para el tratamiento a corto plazo de insomnio. Su efecto inmediato y corto tiempo de acción puede ser beneficioso, pero también aumenta el riesgo de somnolencia residual.

La doxilamina, un antihistaminico de primera generación, su mecanismo de acción actúa bloqueando los receptores de histamina H1, puede ser menos selectiva en su acción, produciendo efectos sedantes, anticolinérgicos e incluso propiedades antieméticas, que pueden causar efectos secundarios, adversos en ciertos pacientes.

La toxicidad de ambos fármacos puede manifestarse en sobredosis e interacción medicamentosas, que se traduce en sedación extrema, alteraciones cognitivas, y en casos severos, complicaciones respiratorias. Los pacientes mayores, y aquellos con comorbilidades son especialmente vulnerables a efectos adversos, lo que requiere monitoreo, y posiblemente, ajustes en la dosificación.

El zolpidem presenta un mayor riesgo de dependencia y abuso, particularmente con el uso prolongado. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer al interrumpir el tratamiento abruptamente. La doxilamina, aunque generalmente considerada menos adictiva, puede inducir un uso excesivo debido a su disponibilidad sin receta y percepción como "seguro".

Es esencial realizar una evaluación exhaustiva de cada paciente antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, teniendo en cuenta factores como la edad, el historial médico y la posibilidad de interacciones medicamentosas.

El objetivo específico número dos fue analizar las formas en que se manifiesta el grado de dependencia del zolpidem y la doxilamina en personas con trastornos del sueño, lo que ha resaltado diferencias significativas en sus perfiles de riesgo, como la necesidad de una gestión cuidadosa en su prescripción y su uso.

El zolpidem presenta un riesgo considerable de dependencia, especialmente con el uso prolongado. Facilita una rápida inducción al sueño, pero también puede llevar a una necesidad psicológica y fisiológica de continuar su uso. Los síntomas de abstinencia, ansiedad, y alteraciones del estado de ánimo, pueden surgir al interrumpir el tratamiento, lo que complica aun mas el manejo de los trastornos del sueño.

Aunque la doxilamina es considerada menos adictiva, su uso como sedante puede resultar en una dependencia psicológica. Los pacientes pueden llegar a confiar en este medicamento para dormir, incluso cuando el uso a largo plazo no es necesario. Además de sus efectos sedantes y antieméticos pueden llevar a un uso indebido en ciertas circunstancias.

En el tercer objetivo se realizó un análisis crítico de la literatura científica, lo cual ha proporcionado información valiosa sobre sus efectos, riesgos y consideraciones clínicas.

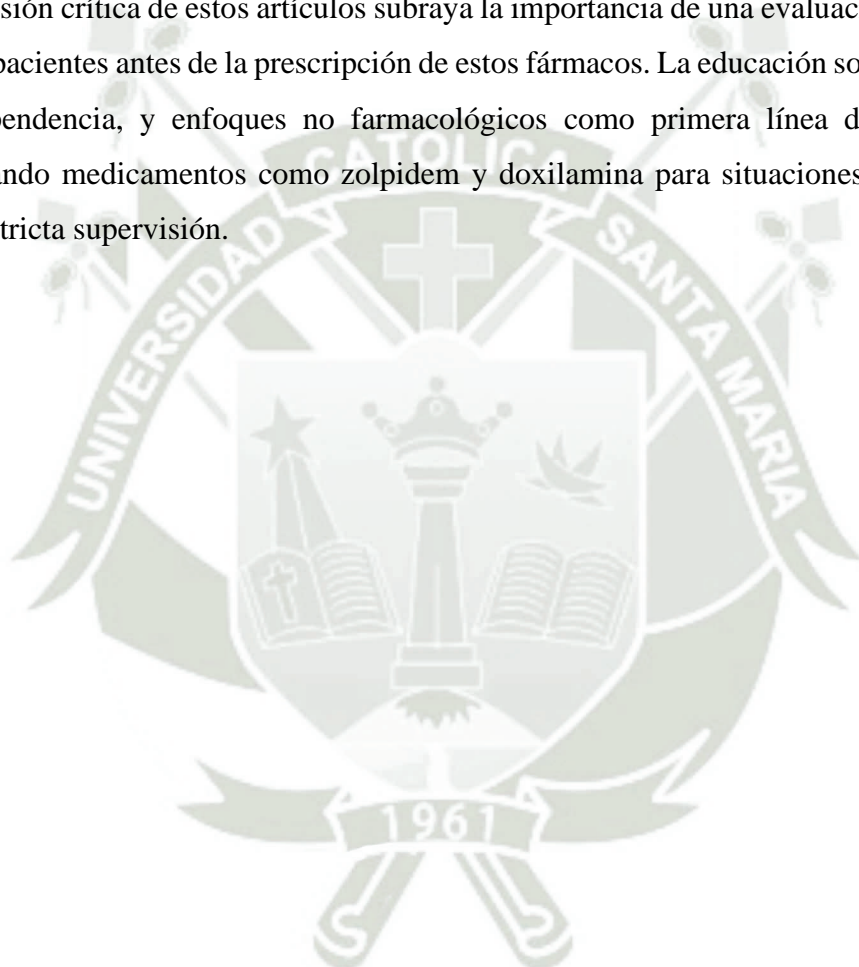
Perspectiva de Zolpidem: Los estudios revisados resaltan el alto potencial de dependencia asociado con el uso prolongado. Al ser un agonista de los receptores de GABA, su rápida acción lo hace atractivo para el tratamiento del insomnio. En ámbito farmacocinético, su vida media corta (2-3h) puede llevar a un uso frecuente, lo que aumenta el riesgo de dependencia.

Aunque se considera menos adictivo que las benzodiazepinas, su uso prolongado puede llevar a dependencia, los factores de riesgo ya mencionados aumentan el riesgo de dependencia. El zolpidem puede alterar la arquitectura del sueño, lo que podría llevar a una disminución de la calidad del sueño a largo plazo. Si bien el uso a corto plazo puede ser efectivo para el tratamiento de insomnio agudo, el uso prolongado puede contribuir a problemas de sueños crónicos y dependencia.

Perspectiva de Doxilamina: Aunque la doxilamina es considerada menos adictiva, su uso común en el manejo de insomnio y náuseas resalta la necesidad de un enfoque cauteloso. Aunque el riesgo es menor, es esencial estar alerta a la posibilidad de abuso, especialmente en contextos donde los pacientes buscan alivio rápido para sus síntomas.

Y enfocarse en primera instancia a tratamiento no farmacológico ya que puede ser efectivo y no conlleva al riesgo de dependencia.

La revisión crítica de estos artículos subraya la importancia de una evaluación exhaustiva de los pacientes antes de la prescripción de estos fármacos. La educación sobre los riesgos de dependencia, y enfoques no farmacológicos como primera línea de tratamiento, reservando medicamentos como zolpidem y doxilamina para situaciones específicas y bajo estricta supervisión.



## RECOMENDACIONES

Una vez revisado los distintos artículos se recomienda lo siguiente:

Es fundamental profundizar el tema para ampliar la base de datos y los conocimientos que permita acceder a una información más precisa sobre el tratamiento de zolpidem y doxilamina denotando las nuevas bases teóricas y científicas mediante las fuentes confiables, que existan evidencias que determinen porcentualmente los niveles de dependencia de estos tratamientos ya que se detectaron posiciones controversiales que generan confusiones; a pesar de tener claro los elementos que lo componen farmacológico y toxicológicamente. Por ello, es vital impulsar medidas informativas sobre la farmacología y toxicología del tratamiento del zolpidem y la doxilamina.

Es necesario a través de estudios profundos detectar la asociación que tiene el tratamiento de zolpidem y doxilamina en el comportamiento de las personas, para dar a conocer a profesionales y a la población en general las reacciones adversas que pueden suscitarse al utilizar inapropiadamente estos tratamientos.

Es fundamental que los profesionales de la salud realicen evaluaciones exhaustivas antes de prescribir estos medicamentos, teniendo en cuenta factores como la historia clínica del paciente, el potencial de abuso y la duración del tratamiento. La monitorización regular y la educación del paciente sobre los riesgos de dependencia son esenciales para minimizar el problema.

La implementación de estrategias de manejo que incluyan terapia cognitivo-conductual, intervenciones no farmacológicas y revisiones periódicas del tratamiento puede ayudar a mitigar el riesgo de dependencia. La reducción gradual de la dosis de zolpidem, en particular, puede ser una estrategia eficaz para evitar síntomas de abstinencia.

Fomentar estudios que integren la farmacología, toxicología, y psiquiatría para la evaluación de factores como la salud mental, antecedentes familiares y comorbilidades.

Desarrollar programas educativos dirigidos a médicos y pacientes sobre los riesgos de dependencia y toxicidad asociadas con zolpidem y doxilamina, incluir pautas sobre el uso adecuado y la reducción gradual de dosis.

La investigación continua y la educación son esenciales para optimizar el manejo de estos fármacos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guías de Actualización. Recomendaciones sobre el Uso de los Medicamentos. Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la SemFYC. [Online].; 2016 [cited 2021 12 11. Available from: **HYPERLINK** "[https://www.semfyec.es/wpcontent/uploads/2016/05/Recomendaciones\\_uso\\_medicamentos.pdf](https://www.semfyec.es/wpcontent/uploads/2016/05/Recomendaciones_uso_medicamentos.pdf)" [https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/05/Recomendaciones\\_uso\\_medicamentos.pdf](https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/05/Recomendaciones_uso_medicamentos.pdf) .
2. UNODC. Oficina de las Naciones Unidas contra las Drogas y el Delito. Programa Conjunto UNODC /OMS sobre el tratamiento y la atención de la drogodependencia Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. [Online].; 2016 [cited 2021 11 13. Available from: **HYPERLINK** [https://www.unodc.org/docs/treatment/unodc\\_who\\_programme\\_brochure\\_spanish.pdf](https://www.unodc.org/docs/treatment/unodc_who_programme_brochure_spanish.pdf), [https://www.unodc.org/docs/treatment/unodc\\_who\\_programme\\_brochure\\_spanish.pdf](https://www.unodc.org/docs/treatment/unodc_who_programme_brochure_spanish.pdf).
3. Mourenza L. Passiflora en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. (Tesis de Grado). Madrid-España: Universidad Complutense Madrid; 2017.
4. Artagaveytia P, Goyret A, Tamosiunas G. Desafío terapéutico desprescripción de benzodiacepinas. Boletín Farmacológico. 2018; 9(1): p. 1-34.
5. Mourenza L. Passiflora en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. (Tesis de Grado). España: Universitas Complutense; 2017.
6. First MB. Manual MSD. Versión para el público en general. Cambios en la personalidad y en el comportamiento. [Online].; 2020 [cited 2021 12 14. Available from: **HYPERLINK** "<https://www.msdmanuals.com/es-ve/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/introducci%C3%B3n-al-cuidado-de-la-salud-mental/cambios-en-la-personalidad-y-el-comportamiento>" <https://www.msdmanuals.com/es-ve/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/introducci%C3%B3n-al-cuidado-de-la-salud-mental/cambios-en-la-personalidad-y-el-comportamiento> .
7. Lira D, Custodio N. Sleep disorders and their complex relationship with cognitive functions. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2018; 81(1): p. 20-28.
8. Collado M, Sánchez O, Almanza J, Arch E, Arana Y. Epidemiología de los trastornos del sueño en población mexicana: seis años de experiencia en un centro de tercer nivel. Asociación Médica. 2016; 61(2): p. 87-92.
9. Philips. Centro de noticias. Philips hace un llamado en América Latina para que las personas se informen y traten los trastornos de sueño. [Online].; 2016. Available from: **HYPERLINK**, "<https://www.philips.com.mx/aw/about/news/archive/standard/news/press/2016/20160316-philips-world-sleep-day.html>" <https://www.philips.com.mx/aw/about/news/archive/standard/news/press/2016/20160316-philips-world-sleep-day.html> .
10. Olazarán J, López J, Agüera J, López JL, Beltrán J, García P, et al. Criterios CHROME para la acreditación de centros libres de sujeciones químicas y para una prescripción de psicofármacos de calidad. Psicogeratría. 2016; 6(3): p. 91-98.
11. Orozco U. Manejo odontológico del paciente con alteraciones neuro-psiquiátricas. (Tesis de Grado). Lima-Perú: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2018.

12. Bruque A. Prevalencia de trastornos del sueño en carreras afines a la salud en Pontificia Universidad Católica del Ecuador Abril 2015 Quito Ecuador. (Tesis de Grado). Quito-Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.
13. BBC New WorKlife. Insomnio por el coronavirus: el fenómeno que nos está impidiendo dormir durante la pandemia. [Online].; 2021. Available from: [HYPERLINK "https://www.bbc.com/mundo/noticias-55800761"](https://www.bbc.com/mundo/noticias-55800761)  
<https://www.bbc.com/mundo/noticias-55800761> .
14. Steven G. G. A Small Dose of Toxicology Edition 2, editor.: Healthy World Press; 2015.
15. MeeK ME, A. B, I. C, V. D, G. F, S. M, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. Review J Appl Toxicol. 2016; 34(1): p. 1-18.
16. Villacres E. Análisis Toxicológico de Hidrocarburos Aplicado a la Salud Ocupacional. (Tesis de Grado). Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.
17. Roldán E. Introducción a la toxicología México: UNAM FES Zaragoza; 2016.
18. Morán I, Martínez J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología Clínica España: Difusión Jurídica y Temas de Actualidad S.A.; 2015.
19. Chávez M, Nava M, Palma J, Martínez M, Graterol S, Rivas M, et al. En búsqueda del hipnótico ideal tratamiento farmacológico del insomnio. VFT (Internet). 2017; 36(1): p. 10-21.
20. Morin C, Hauri P, Espie C, Spielman A, Buysse D, Bootzin R. Nonpharmacologic Treatment of Chronic Insomnia. An American Academy of Sleep Medicine Review. 1999; 22(8): p. 1134-1156.
21. Bernaldo J. Tratamiento farmacológico del insomnio. (Tesis de Grado). España: Universitas Complvtense; 2015.
22. López A, Aroche A, Bestard J, Ocaña F. Uso y abudo de las benzodiazepinas. MEDISAN (Internet). 2022; 14(4).
23. Scharf M, Roth T, Vogel G, Walsh J. A multicenter, placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia. National Library of Medicine. 1994; 55(5): p. 9-192.
24. Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de benzodiazepinas gestión de riesgos y beneficios edición S, editor. España: Socidrogalcohol; 2019.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospecto Doxilamina doxilamina 25 mg comprimidos recubiertos con película. [Online].; 2021 [cited 2021 10 11. Available from: [HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58658/P\\_58658.html"](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58658/P_58658.html)  
[https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58658/P\\_58658.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/58658/P_58658.html) .
26. Esteve Pharmaceuticals, S.A. Ficha técnica. [Online].; 2017 [cited 2021 11 17. Available from: [HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/77280/FT\\_77280.html"](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/77280/FT_77280.html)  
[https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/77280/FT\\_77280.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/77280/FT_77280.html) .
27. Ministerio de Sanidad Política, Social e Igualdad. Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A. [Online].; 2019 [cited 2021 10 19. Available from: [HYPERLINK "https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64407/64407\\_ft.pdf"](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64407/64407_ft.pdf)  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64407/64407\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64407/64407_ft.pdf) .

28. Castillo CSA. Prescripción de benzodiazepinas en atención primaria: ¿vamos por buen camino? *Revista Chilena de Medicina Familiar*. 2019; 1(13): p. 4-13.
29. Arrizabalaga I, García B, Benabdellah S, García M, Pardo A, Parra P. Ancianos con prescripción inapropiada, ¿deprescribimos? *Rev. esp. geriatr. gerontol*. 2017; 52(2): p. 102-103.
30. Selbert- E. N05B. ANSIOLÍTICOS N05C. HIPNÓTICOS Y SEDANTES. [Online].; 2015 [cited 2021 12 15. Available from: HYPERLINK "<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2015/2/18/82546.pdf>" <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2015/2/18/82546.pdf> .
31. Rodríguez R. ¿Existe algún antihistamínico que no me haga parecer un zombi? [Online].; 2017 [cited 2021 10 8. Available from: HYPERLINK "<https://muysaludable.sanitas.es/salud/existe-algun-antihistaminico-no-me-haga-parecer-zombi/>" <https://muysaludable.sanitas.es/salud/existe-algun-antihistaminico-no-me-haga-parecer-zombi/> .
32. Olazarán J, López J, Agüera L, López J, Beltrán J, García P, et al. Criterios CHROME para la acreditación de centros libres de sujeciones químicas y para una prescripción de psicofármacos de calidad. *Psicogeriatría*. 2016; 6(3): p. 91-98.
33. Carlson N, Birkett M. *Fisiología de la conducta* ed. 1, editor.: Person Educación; 2018.
34. Aguirre R. Cambios fisiológicos en el sueño. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2015; 22((1)): p. 60-67.
35. García J. Los sueños: psicología y fisiología. [Online].; 2015 [cited 2021 11 5. Available from: HYPERLINK "<http://www.psicoterapeutas.com/pacientes/suenyos.htm>" <http://www.psicoterapeutas.com/pacientes/suenyos.htm> .
36. Carrillo P, Barajas K, Sánchez I, Rangel M. Trastornos del sueño: ¿qué son y cuáles son sus consecuencias? *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2018; 61(1): p. 6-20.
37. Clemente S. El tratamiento psicoterapéutico del insomnio: desde Freud hasta la higiene del sueño. (Trabajo de Grado). Madrid - España: Universidad Nacional de la Rioja; 2019.
38. Bolaños J, Huertas M. Manejo y tratamiento actualizado de los trastornos del sueño más frecuentes: una revisión al día. (Tesis de Especialización). Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2021.
39. Cueva J. Parálisis del sueño. *Synapsis*. 2012; 3(2): p. 14-18.
40. Adorno I, Gatti L, Gómez L, Mereles L, Segovia J, Segovia A. J, et al. Calidad del sueño en estudiantes de medicina de la Universidad Católica de Asunción. *FELSOCEM. Ciencia que integra Latinoamérica*. 2016; 21(1): p. 5-8.
41. Bastidas A. Psicoterapia aplicada a un caso de terrores nocturnos con ansiedad generalizada provocada por múltiples fobias. [Online].; 2021. Available from: HYPERLINK "<https://bastidademiguel.blogspot.com/2015/10/terrores-nocturnos-ansiedad-fobias.html>" <https://bastidademiguel.blogspot.com/2015/10/terrores-nocturnos-ansiedad-fobias.html> .
42. Pérez G, Toledo JB, Urrestarazu E, Iriarte J. Clasificación de los trastornos del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2017; (Supl.1): p. 19-36.
43. Contreras A, Pérez C. Insomnio, en busca del tratamiento ideal: fármacos y medidas no farmacológicas. *Revista Médica Clínica Los Condes*. 2021; 32(5): p. 591-602.

44. Fideas G A. El Proyecto de Investigación. Introducción a la Metodología Científica Caracas - Venezuela: Episteme; 2018.
45. Monje C. Metodología de la Investigación Cuantitativa y Cualitativa. Guía didáctica: Universidad SurColombiana; 2020.
46. Mamani L. Calidad de sueño, nivel de somnolencia diurna y aspectos epidemiológicos de los bomberos que realizan guardias nocturnas en la provincia de Arequipa. (Tesis de Grado). Arequipa-Perú: Universidad Católica de Santa María; 2015.
47. Mervín C, Nava M, Palmar J, Martínez M, Graterol M, Contreras J, et al. En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. AVFT (Internet). 2017; 36(1): p. 10-21.
48. Carrillo C, Guerrero M, Gutiérrez L. Sleep-Related Eating Disorder Caused by Zolpidem: Case Report and Review of the Literature. The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2018; 31((2)): p. 195-200.
49. Rehman I, Ahmed R, Rahman A, Chia Wu D, Munib S, Shan Y, et al. Perfiles de eficacia y seguridad del zolpidem y la acupresión en el prurito asociado a la ERC. Medicine (Batimore). 2021; 100((21)): p. 1-8.
50. Carberry J, Gruntein R, Eckert D. The effects of zolpidem in obstructive sleep apnea – An open-label pilot study. National Library of medicine. 2019; 28(6): p. 2-5.
51. Mittal N, Mittal R, Gupta MC. Zolpidem for insomnia: a Double-edged Sword. a Systematic literature Review on Zolpidem-induced Complex Sleep behaviors. Psychol Med. 2021; 43(5): p. 373-381.
52. Carrasco P, Jiménez I, Hernández V, García S, Alonso N, Palacios D. Tendencias en el uso indebido de tranquilizantes, sedantes y somníferos por adolescentes en España, 2010-2015. J. Adolesc Health. 2018; 63(6): p. 709-716.
53. Nigam G, Camacho M, Chang E, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. Nat Sci Sleep. 2018; 31(10): p. 35-43.
54. Sarber K, Howard J, Dye T, Pascoe J, Simakajornboon N. Trastornos respiratorios del sueño en pacientes pediátricos con síndrome de Rett. J Clin Sleep Med. 2019; 15(10): p. 1451-1457..
55. Seonghae Y, Jeong S, Jung E, Kim K, Jeon I, Lee Y, et al. Effect of CYP3A4 metabolism on sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Sci Rep. 2021; 11(1): p. 1-10.
56. Alcalá M. Doxilamina - El mejor medicamento para dormir sin receta. [Online].; 2020 [cited 2021 11 13. Available from: <https://farmahouse.com/es/blog/salud/doxilamina-el-mejor-medicamento-para-dormir-sin-receta>.
57. Lugoboni F, Casari R, Fusina F, Zomboni L. Zolpidem: un héroe enmascarado. Una respuesta al estudio ZORRO. BJCP British Journal of Clinical Phamacology. 2021; 87(10): p. 4040-4041.
58. Muñoz E. Deprescripción de Benzodicepinas en personas mayores con problemas de Insomnio y/o Ansiedad. (Tesis de Grado). Concepción-Chile: Universidad de Concepción; 2021.
59. García P. Uso y abuso de Benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio ¿Son totalmente necesarias o existen alternativas? (Tesis de Grado). Madrid-España: Universidad Complutense; 2015.

60. Jobert A, Istvan M, Laforque EJ, Schreck V, Victorri V. Implementación del marco regulatorio para la prescripción de zolpidem en francia, ¿qué impacto en las personas mayores? *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública*. 2021; 18(22): p. 1-10.
61. Holm K, Goa KL. Zolpidem An Update of its Pharmacology, Therapeutic Efficacy and Tolerability in the Treatment of Insomnia. Adis International Limited, Auckland. 2000; 59(4): p. 865-869.
62. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Eficacia y seguridad de Zolpidem en el tratamiento del insomnio trastorno durante un mes: un metanálisis de un ensayo controlado aleatorio. *Slee Medicine*. 2021; 87: p. 250--256.
63. Jiang B, Dongmei H, Zhiwei G, Zhanhui G. Dynamic features of placebo effects addressing persistent insomnia disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Journal of Sleep Reseach*. 2019; 29(4): p. 1-7.
64. McMahan M. Zolpidem, Volición compleja del comportamiento relacionado con el sueño. *Revista de derecho y medicina*. 2016; 24(2): p. 455-477.
65. Messineo L, Carter S, Taranto Montemurro L, Chang A, Vakulin A, Adams R, et al. Además de zolpidem a la terapia combinada con aumentos de atomoxetina-oxibutinina dormir eficiencia y el umbral de excitación respiratoria en obstructiva dormir apnea: un ensayo aleatorizado. *Health and Medical Research Institute*. 2021; 26(9): p. 878-886.
66. Zhang B, O'Brien K, Gano W, Li S. Un análisis retrospectivo de enfoques basados en la práctica clínica utilizando zolpidem y lorazepam en trastornos de la conciencia. *Revista Brain Ciencias*. 2021; 11(6): p. 1-16.
67. Moline M, Zammit G, Cheng J, Perdomo C, Kumar D, Mayleben D. Comparación del efecto de lemborexant con placebo y zolpidem tartrato de liberación prolongada en dormir arquitectura en adultos mayores con insomnio trastorno. *Revista de Medicina Clínica del Sueño*. 2021; 17(6): p. 1167-1174.
68. Rosenberg R, Citrome L, Drake C. Avances en el tratamiento del insomnio crónico: una revisión narrativa de nuevas terapias no farmacológicas y farmacológicas. *Enfermedad neuropsiquiátrica y tratamiento*. 2021; 17: p. 2549-2566.
69. Chiu HY, Lee HC, Liu J, Hua SJ, Chen PY, Tsai PS, et al. Comparative efficacy and safety of hypnotics for insomnia in older adults: A systematic review and network meta-analysis. *Journal Sleep Medicine*. 2021; 87: p. 250-256.
70. Brady M, Cunningham M. Suicidalidad impetuosa con zolpidem utilizar: un caso y minireview. *Revista Medicina del sueño*. 2021; 81: p. 154-157.
71. Orsolini L, Chiappini S, Grandinetti P, Bruschi A, Testa R, Provenzano A, et al. ¿'Z-trip'? Una descripción general completa y una serie de casos de uso indebido de zolpidem. *Psicofarmacológica clínica y neurociencia*. 2021; 19(2): p. 367-387.
72. Viale L, Catoira N, Di Girolamo G, González C. Farmacoterapia y recuperación motora después de un accidente cerebrovascular. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017; 18(1): p. 65-82.
73. Gulmez S, Aydin V, Akici A. Footprints of Clinical Pharmacology in Turkey: Past, Present, and Future. *Clin Ther*. 2020; 42(2): p. 351-362.
74. Oviedo G, Verhelst J, Jordan V. Manejo no farmacológico del insomnio. *Universitas Médica*, v. 2016; 57(3): p. 348-366.

75. Cerpero I, González M, González O, Conde T. Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica. *Revista Medisur*. 2020; 18(1): p. 112-125.
76. Morales A, Aguilar J, López R. Consumo farmacológico y salud en personas mayores. *Revista de Psicología INFAD*. 2018; 4(1): p. 1-8.
77. Lira D, Custodio N. Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2018; 81(1): p. 19-29.
78. Divins M. Hipnótico y sedantes. *Farmacia Profesional*. 2018; 27(6): p. 24-28.
79. Jiménez A. Zolpidem de liberación modificada para insomnio crónico. Eficacia y seguridad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2021; 50(5): p. 529-536.
80. Albaroa L, Verhagen L, Arakaki T, Arce M, Guerrero N. Zolpidem en la enfermedad de Parkinson. *Revista Neurología Argentina*. 2015; 6(4): p. 230-233.
81. García A, Querts O, Hernández R, Agüero R, Cascaret X. Algunas variables biológicas relacionadas con trastornos del sueño en estudiantes de primer año de medicina. *MEDISAN (Internet)*. 2015; 19(8): p. 978-983.
82. Rosini J, Pooja D. Farmacología del insomnio: valoración de las distintas opciones. *Revista Enfermedades oncológicas*. 2015; 32(6): p. 36-43.
83. Serrano I, Mesa P, Tovar L, Crespo R. Trastornos del sueño en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada. *Enfermería Nefrológica*. 2019; 22(4): p. 361-378.
84. Portocarrero S, Vergara C. La cura de sueño en la historia. *Revista Neuropsiquiatría*. 2020; 85(1): p. 39-44.
85. Castro L, Otuyama L, Fumo dos Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria BJP*. 2020; 42(2): p. 175-184.
86. Agencia Española de Medicamentos. Zolpidem. [Online].; 2019. Available from: HYPERLINK  
["https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_zolpidem.pdf"](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_zolpidem.pdf)  
[https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_zolpidem.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_zolpidem.pdf) .
87. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Trastornos del sueño: Abordaje farmacoterapéutico: Punto farmacológico; 2021.
88. Estivill E, Roure N, Albares J, Martínez C, Pascual M, Segarra F. Tratamiento farmacológico del Insomnio: Ventajas e inconvenientes. Cómo sustituir la medicación hipnótica. VI Curso básico de sueño en la asistencia primaria y en salud laboral; 2016.
89. Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial. PAS De la Práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en las personas. *Revista Médica Cl*. 2016; 24(3).
90. Contreras A. Insomnio: Generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2015; 24(3): p. 433-441.
91. Annetta M. Revisión de tema. Trastornos de sueño. [Online].; 2019 [cited 2021 12 22. Available from: HYPERLINK  
["https://www.osecac.org.ar/ARCHIVOS/CLI\\_RNT\\_57\\_TRASTORNOS\\_DEL\\_SUE"](https://www.osecac.org.ar/ARCHIVOS/CLI_RNT_57_TRASTORNOS_DEL_SUE)

- %C3%91O\_160.DOC"  
[https://www.osecac.org.ar/ARCHIVOS/CLI\\_RNT\\_57\\_TRASTORNOS\\_DEL\\_SUE%C3%91O\\_160.DOC](https://www.osecac.org.ar/ARCHIVOS/CLI_RNT_57_TRASTORNOS_DEL_SUE%C3%91O_160.DOC) .
92. Xia Y, Franks N, Wisden W. Sleep and Sedative States Induced by Targeting the Histamine and Noradrenergic Systems. *Revista Frontiers in Neural Circuits*. 2018; 12(1): p. 1-18.
  93. Carrillo P, Barajas K, Sánchez I, Rangel M. Trastorno del sueño ¿Qué son y cuáles son sus consecuencias? *Revista de la Facultad de Medicina*. 2018; 61(1): p. 6-20.
  94. Martínez O, Montaván O, Betancourt Y. Trastorno de insomnio. Consideraciones actuales. *Revista Médica Electrónica*. 2019; 41(2): p. 483-495.
  95. Weilburg J, Stakes J, Bianchi M, Gerstenblith T. Trastorno del sueño Massachusetts: Snc pharma; 2018.
  96. XIII Congreso Virtual de Psiquiatría. Trastorno del sueño en sujetos adictivos. [Online].; 2015 [cited 2021 12 27. Available from: HYPERLINK "[https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Sirvent/publication/274953433\\_Sleep\\_disorders\\_in\\_addict\\_subjets\\_Trastornos\\_del\\_sueno\\_en\\_sujetos\\_adictos/links/552cf5100cf29b22c9c48bfa/Sleep-disorders-in-addict-subjets-Trastornos-del-sueno-en-sujetos-adictos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Sirvent/publication/274953433_Sleep_disorders_in_addict_subjets_Trastornos_del_sueno_en_sujetos_adictos/links/552cf5100cf29b22c9c48bfa/Sleep-disorders-in-addict-subjets-Trastornos-del-sueno-en-sujetos-adictos.pdf)"  
[https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Sirvent/publication/274953433\\_Sleep\\_disorders\\_in\\_addict\\_subjets\\_Trastornos\\_del\\_sueno\\_en\\_sujetos\\_adictos/links/552cf5100cf29b22c9c48bfa/Sleep-disorders-in-addict-subjets-Trastornos-del-sueno-en-sujetos-adictos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Sirvent/publication/274953433_Sleep_disorders_in_addict_subjets_Trastornos_del_sueno_en_sujetos_adictos/links/552cf5100cf29b22c9c48bfa/Sleep-disorders-in-addict-subjets-Trastornos-del-sueno-en-sujetos-adictos.pdf) .
  97. Tena-Fernet M, Sandoval L, Ceballos Z, Jimenez M, Espinoza J. Trastorno del sueño. Un problema frecuente en los pacientes pediátricos diagnosticados con asma. *Revista Alergia, Asma e Inmunología Pediatría*. 2020; 29(2): p. 47-51.
  98. Macías M. Perfil del paciente con trastorno del sueño valorado en el servicio de la unidad de valoración pediátrica (UVAGE) del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología en el período comprendido entre enero 2016. (Tesis de Especialización). Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016.
  99. Ortiz H, Sánchez M. Estudio descriptivo sobre el tratamiento del insomnio en atención primaria de salud en mujeres de un núcleo rural. [Online].; 2015 [cited 2021 12 27. Available from: HYPERLINK "<https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/43316/1/Estudio%20descriptivo%20sobre%20el%20tratamiento%20del%20insomnio%20en%20Atenci%C3%B3n.pdf>"  
<https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/43316/1/Estudio%20descriptivo%20sobre%20el%20tratamiento%20del%20insomnio%20en%20Atenci%C3%B3n.pdf> .
  100. Silva P, Bernard M. Estudo pré-clínico de um nutracêutico sedativo à base de fitonutrientes, ProSleeptm, em camundongos machos: comparação com o zolpidem. [Online].; 2020 [cited 2021 12 27. Available from: HYPERLINK "<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cpdd/v20n1/v20n1a11.pdf>"  
<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/cpdd/v20n1/v20n1a11.pdf> .
  101. Agustini K, De Lima C, Tufik S, Poyares D, Frussa R. Zolpidem impairs non-associative memory in mice. *Revista Sleep Science*. 2021; 4(3): p. 81-87.

102. Contreras M, Sánchez E, Yáñez D, Alcalá M, Rodríguez G, Bocanegra C. PS-025 Analysis of the utilisation of zolpidem in hospitalised patients. *Europea Journal of Hospital Pharmacy*. 2016; 23(1): p. 224-225.
103. Pérez P. Estrategias para el tratamiento del insomnio. (Tesis de Grado). Universidad de la Laguna; 2021.
104. Torrens I, Argüelles R, Lorente P, Molero C, Esteva M. Prevalencia de insomnio y características de la población insomne de una zona básica de salud de Mallorca (España). *Revista US National Library of Medicine of Health*. 2019; 51(10): p. 617-625.
105. Tello T, Alarcón R, Vizcarra D. Salud mental en el adulto mayor: trastornos neurocognitivos mayores, afectivos y del sueño. *Revista Perú-Med. Exp. Salud Pública*. 2016; 33(2): p. 342-350.
106. López F, Fernández O, Mareque MA, Fernández L. Abordaje terapéutico del insomnio. *Revista Medicina Familiar SEMERGEN*. 2021; 38(4): p. 233-240.
107. Viniegra M, Parellada N, De Moraes R, Parellada L, Planas C, Momblan C. Abordaje integrativo del insomnio en atención primaria: medidas no farmacológicas y fitoterapia frente al tratamiento convencional. *Revista Atención Primaria*. 2015; 4(7): p. 351-358.
108. Vicente M, Saint-Gerons D, De la Fuente C, Bermejo D, Montero D, Catalá F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos. *Esp. Salud Pública*. 2015; 87(3): p. 247-255.