

Uso de hipnóticos durante la titulación con presión positiva en la vía aérea superior

Hypnotics use during the positive airway pressure titration

Franklin Escobar-Córdoba^{1,2}, Diógenes Algarín-Crespo^{3,4},
Karim Córdoba Nieto⁵

Resumen

Objetivo: Establecer algunas recomendaciones sobre el uso de hipnóticos en el procedimiento de titulación con presión positiva de aire.

Metodología: Revisión narrativa de la literatura mediante búsqueda bibliográfica en bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y SciELO Citation Index.

Resultados: Diferentes estudios han evaluado el efecto de la premedicación con agentes hipnóticos y/o sedantes no benzodiazepínicos sobre los parámetros de sueño que afectan la calidad del procedimiento de titulación con CPAP, y han demostrado que son efectivos para promover la conciliación, reducir la latencia del sueño, incrementar el tiempo total del mismo y mejorar su eficiencia con mínimos efectos adversos al día siguiente; por lo anterior son usados habitualmente, con excelentes resultados, pocos efectos adversos y respetando la legislación vigente.

Conclusión: Se presentan algunas recomendaciones de seguridad para la inducción del sueño en el paciente sometido a titulación con presión positiva de aire que apoyen al personal de salud de los laboratorios de sueño antes, durante y después del uso de hipnóticos, brindan seguridad al paciente y evitan desenlaces adversos prevenibles.

Palabras clave: síndromes de la apnea del sueño, hipnóticos y sedantes, presión de las vías aéreas positiva continua, polisomnografía (DeCS).

Fecha de recepción: 7 de marzo de 2015
Fecha de aceptación: 4 de abril de 2015

¹ MD. Dr. (PhD). Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² MD. Dr. (PhD). Fundación Sueño Vigilia Colombiana. Bogotá, Colombia.

³ MD. Laboratorio de Sueño de IDIME. Bogotá, Colombia.

⁴ MD. Clínica de Sueño COMPENSAR. Bogotá, Colombia.

⁵ MD. Interna. Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Franklin Escobar-Córdoba. Departamento de Psiquiatría, Oficina 202, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Ciudad Universitaria. Bogotá, D.C. (Colombia). Teléfono 5713165000, Ext. 15161. feescobar@unal.edu.co

Abstract

Objective: To establish some recommendations on the use of hypnotics during the PAP titration.

Methods: Narrative review of the literature through bibliographic search in the Pubmed, Scopus, Web of Science and SciELO Citation Index databases.

Results: The effect of premedication with nonbenzodiazepine hypnotics and/or sedatives on the sleep parameters that affect the quality of the titration procedure have been evaluated for different publications and it has been demonstrated to be effective in promoting falling asleep, reduce sleep latency, increase total sleep time and improve sleep efficiency with minimal adverse effects next day, by the above are used frequently with excellent results, few adverse effects and according to the current legislation.

Conclusion: Safety recommendations are established for sleep induction in patients undergoing titration of Positive Airway Pressure to support sleep laboratory staff before, during and after the use of oral hypnotics, providing security to the patient and avoiding preventable adverse outcomes.

Keywords: hypnotics and sedatives, sleep apnea syndromes, continuous positive airway pressure, polysomnography (MeSH).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una condición médica caracterizada por episodios recurrentes de obstrucción en la vía aérea superior durante el sueño; esta alteración funcional genera apneas y/o hipoapneas que llevan al cese de la respiración, hipoxemia y microalertamientos que alteran la calidad del sueño y afectan a largo plazo la salud cardiovascular y cognitiva del paciente (1). Esta patología tiene una prevalencia entre el 4-6 % de los hombres y el 2-4 % de las mujeres en la población general, y es un diagnóstico frecuente en la actualidad (2).

La presión positiva continua en la vía aérea superior (CPAP) es recomendada como primera línea de tratamiento en la mayoría de pacientes diagnosticados con SAHOS; esta terapia mejora la calidad del sueño, reduce el tiempo de somnolencia diurna y el riesgo de eventos cardiovasculares; sin embargo, la experiencia inicial, es decir, durante la noche en que acude el paciente al procedimiento de polisomnografía con titulación de CPAP, genera en la mayoría de pacientes intolerancia y discomfort, lo cual fragmenta la

continuidad del sueño, prolonga el estado de latencia y disminuye la eficiencia del mismo; aspectos que afectan la calidad del estudio y en muchos casos generan imposibilidad para determinar la presión de titulación óptima (3-5). Para efectos de la lectura de este artículo se denomina en general titulación con CPAP; entiéndase que también se incluyen otros dispositivos médicos de similares características, como el BiPAP, el Auto CPAP, Auto BiPAP, servoventilador, entre otros.

Por otra parte, algunos estudios han logrado establecer la relación entre la experiencia inicial con el dispositivo CPAP y la posterior adherencia al tratamiento con el mismo; se han logrado vincular los efectos adversos que disminuyen la percepción de comodidad y bienestar a la discontinuación de su uso en el 50 % de los pacientes durante el primer año, la mayoría de ellos dentro del primer mes de tratamiento (6,7).

Diferentes estudios han evaluado el efecto de la premedicación con agentes hipnóticos y/o sedantes no benzodiazepínicos sobre los parámetros de sueño que afectan el rendimiento y la calidad del estudio polisomnográfico de

titulación con CPAP, y han demostrado que son efectivos para promover la conciliación, reducir la latencia del sueño, incrementar el tiempo total del mismo y mejorar su eficiencia con mínimos efectos adversos al día siguiente; motivo por el cual se ha establecido su uso habitual en los laboratorios del sueño, con excelentes resultados, pocos efectos adversos y una regulación diversa (8-11).

El objetivo de este trabajo fue presentar algunas recomendaciones de seguridad para la sedación del paciente sometido a estudio polisomnográfico de titulación con CPAP que apoyen al médico y al personal de salud de los laboratorios de sueño antes, durante y después de la administración de la medicación hipnótica sedante, con el principal objetivo de brindarle al paciente la máxima seguridad durante el procedimiento y evitar desenlaces prevenibles.

METODOLOGÍA

Este trabajo se desarrolló con el objetivo de presentar recomendaciones para el uso de hipnóticos en la polisomnografía de titulación con presión positiva en la vía aérea superior, avaladas por la evidencia científica y consensuadas por un grupo de conocedores y expertos en el tema.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus, Web of Science y Scielo Citation Index combinando los términos MeSH: "Continuous Positive Airway Pressure and eszopiclone", "Continuous Positive Airway Pressure and zaleplon", "Continuous Positive Airway Pressure and zopiclone", "Continuous Positive Airway Pressure and zolpidem", con 11 resultados; en la fecha 01/07/2015 se buscó en todos los años de las bases de datos y en cualquier idioma, se examinaron los resúmenes y se escogieron los artículos relevantes para el fin de este trabajo.

Se hallaron siete ensayos clínicos publicados que relacionan el uso de la medicación con la adherencia al tratamiento, el mejoramiento de los parámetros de sueño y el uso sedativo en la polisomnografía de titulación con presión positiva. No se encontró guías de manejo.

RESULTADOS

El Comité de Seguridad de la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE) en conjunto con varias sociedades científicas del país publicaron en julio de 2011 las "Recomendaciones para la sedación y analgesia por médicos no anesthesiólogos y odontólogos de pacientes mayores a 12 años"; este documento de consenso ofrece un grupo de recomendaciones para la sedación nivel I y II llevada a cabo por no anesthesiólogos fuera del quirófano (12). La polisomnografía de titulación con presión positiva en la vía aérea superior no es mencionada entre los procedimientos no invasivos no dolorosos que pueden requerir sedación en los adultos; su inclusión se justifica porque muchos pacientes durante la realización del mismo experimentan un número variado de efectos adversos que les dificultan conciliar el sueño y disminuyen la percepción de comodidad y bienestar; razones por las cuales en la actualidad se considera aceptable usar un ansiolítico o un hipnótico no benzodiazepínico (como eszopiclona, zolpidem, zopiclona o zaleplón) en pacientes especialmente ansiosos (8,13,14).

La clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) con respecto a los grados de sedación permite inferir las competencias necesarias para que el médico y el personal de salud en general proporcionen al paciente un procedimiento de sedación segura.

Tabla 1. Clasificación ASA de los grados de sedación

	GRADO I (Ansiolisis)	GRADO II (Sedación consciente)	GRADO III (Sedación profunda / analgesia)	GRADO IV (Anestesia general)
Respuesta	Respuesta normal a estímulo verbal	Respuesta coordinada a estímulo verbal o táctil	Respuesta coordinada a estímulo táctil repetido o doloroso	No respuesta aun con estímulo doloroso
Vía aérea	No se afecta	No requiere intervención	Puede requerir intervención	Usualmente requiere intervención
Ventilación espontánea	No se afecta	Adecuada	Puede ser inadecuada	Frecuentemente inadecuada
Función cardiovascular	No se afecta	Se mantiene normal	Usualmente se mantiene	Puede afectarse

Fuente: tomado de "Recomendaciones para la sedación y la analgesia por médicos no anestesiólogos y odontólogos de pacientes mayores de 12 años" (12).

Para el estudio polisomnográfico de titulación con CPAP, el personal de los laboratorios de sueño debe tener destrezas básicas en el manejo de la vía aérea, ya que en el grado I de sedación, usada en este tipo de procedimiento, se genera un impacto mínimo sobre la seguridad del paciente y ocasionalmente se pueden presentar inconvenientes con la vía aérea. Sin embargo, la preparación del personal es determinante en cuanto a la prevención y manejo de complicaciones, pues el escalonamiento de un grado de sedación a otro se puede presentar en intervalos estrechos de tiempo y dosificación, lo cual puede poner en riesgo la vida y la integridad del paciente y exponer al personal de salud a riesgos médico- legales (12,15,16).

Medicación recomendada

Los denominados hipnóticos "Z" (zolpidem, zaleplón, zopiclona y eszopiclona) se han introducido desde hace ya varios lustros en el tratamiento de los trastornos del sueño tienen una marcada acción hipnótica con bajo efecto ansiolítico y mínima acción sobre funciones motoras. Su efecto sedante es muy bajo y se requieren dosis tóxicas para lograrlo en humanos (17-19,50).

Similar a las benzodiazepinas, el zolpidem, el zaleplón, la zopiclona y la eszopiclona tienen un mecanismo de acción mediado a través de receptores GABA, sin embargo, estos últimos se unen de forma selectiva, interactuando específicamente con las isoformas de los receptores GABAA, que contienen subunidades $\alpha 1$, las cuales generan un efecto hipnótico selectivo y altamente específico (20,41,42).

Estudios recientes evaluaron el efecto de la premedicación con eszopiclona sobre parámetros de sueño que afectan el rendimiento y la calidad del estudio polisomnográfico y la titulación con CPAP. Los análisis estadísticos evidenciaron que la eszopiclona reduce la latencia del sueño, mejora la eficiencia del sueño, reduce el número de despertares posteriores al inicio del sueño y prolonga el tiempo de sueño (8-11, 21-23).

Los agentes hipnóticos no benzodiazepínicos recomendados en pacientes que acuden a un laboratorio de sueño a la práctica de un estudio polisomnográfico de titulación con CPAP son:

- *Zolpidem*

Respeto la arquitectura del sueño y aumenta el estadio N3 del sueño lento profundo. Tiene una vida media de 1.5 a 3 horas y se considera que la dosis de 10 mg en la noche es suficiente para inducir y mantener el sueño en adultos jóvenes; en ancianos se recomienda la mitad de la dosis (24,30-32).

- *Zaleplon*

Disminuye la latencia del sueño y no altera la actividad psicomotora al día siguiente de su uso. Presenta interacciones con la imipramina, tioridazina, alcohol y paroxetina con una vida media ultracorta de aproximadamente 1 hora (25,33).

- *Zopiclona*

La dosis de 7.5 mg en la noche es suficiente para inducir y mantener el sueño en adultos jóvenes; en ancianos se recomienda la mitad de la misma. Al igual que el zolpidem disminuye la latencia del sueño y conserva la actividad psicomotora al día siguiente de su uso; tiene una vida media larga de 5 a 7 horas (17).

- *Eszopiclona*

Hipnótico no benzodiazepínico, tiene una absorción rápida, un pico de concentración en sangre de alrededor de 1 hora y una vida media de 6 horas; está indicado para la conciliación y mantenimiento del sueño en casos de insomnio.

En general se considera que estos medicamentos poseen una mayor tolerabilidad que las benzodiazepinas, generan menos efectos residuales al día siguiente y conservan de

forma importante la arquitectura del sueño, razón por la cual son la primera elección en manejo ambulatorio (27).

Precauciones y contraindicaciones

Se debe tener precaución al administrar estos fármacos de forma concomitante con inhibidores potentes de la CYP-3A4, por la alteración de los parámetros farmacocinéticos. Con Ketoconazol se aumenta el área bajo la curva (AUC), su $C_{máx}$ y su $t_{1/2}$ de este grupo de hipnóticos. De igual forma, se sugiere un uso prudente con otros medicamentos que interactúan con esta enzima, tales como Itraconazol, Claritromicina, Nefazodona, Ritonavir o Nelfinavir. Otro grupo de fármacos que inducen la CYP-3A4, como la Rifampicina, disminuyen el AUC de estos fármacos en un 80 %. Los fármacos hipnóticos no benzodiazepínicos tienen un efecto aditivo con depresores del SNC; su efecto se potencia al administrarse con sustancias como alcohol, anticonvulsivantes, antihistamínicos u otros medicamentos psicotrópicos. Se contraindica el uso de estos fármacos en condiciones tales como miastenia gravis, insuficiencia respiratoria e insuficiencia hepática (34-36, 38,39).

Dosis tóxicas

En el caso de la eszopiclona se ha informado un caso de sobredosis con 36 mg de la sustancia, en el cual el sujeto se recuperó completamente. Los pacientes se han recuperado completamente de sobredosis con Zopiclona racémica hasta de 340 mg (56 veces la dosis máxima recomendada). Para el caso del zolpidem, los individuos se han recuperado completamente con sobredosis en monointoxicación de hasta 400 mg, manifestando ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, eventualmente coma y excepcio-

nalmente la muerte. En sobredosis en que se asocia zolpidem con otros agentes depresores del SNC se ha señalado una sintomatología más grave y mal pronóstico (43-46).

Tabla 2. Dosificación de hipnóticos no benzodiazepínicos durante estudio de titulación CPAP

Principio activo	Dosis < 65 años	Dosis > 65 años
Zolpidem	10 mg	5 mg
Zopiclona	7,5 mg	3,75 mg
Zaleplón	10 mg	5 mg
Eszopiclona	3 mg	2 mg

Fuente: autores.

¿Quién administra la medicación hipnótica?

El hipnótico debe ser indicado con exclusividad por un médico y puede ser administrado por un auxiliar de enfermería, terapeuta respiratorio o técnico de sueño bajo la supervisión del mismo; el personal de salud que administra la medicación debe contar con la certificación en soporte vital básico actualizada y vigilar de forma continua las variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias que incluyen la frecuencia cardiaca, el registro de la SaO₂ mediante un pulsoxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas toracoabdominales y la medida del flujo nasobucal (12,14, 26).

Pacientes en quienes se recomienda el uso de un hipnótico durante estudio polisomnográfico de titulación con CPAP

1. Pacientes en quienes la eficiencia de sueño reportada en el estudio polisomnográfico basal con oximetría sea menor o igual al 85%.
2. Pacientes que reporten una eficiencia del sueño superior al 85 % en estudio polisomnográfico basal con oximetría e insomnio

de conciliación o despertar temprano la semana anterior al estudio de titulación con CPAP.

3. Pacientes mayores de 18 años.
4. Pacientes con las características del numeral 1 y 2, que no se encuentren consumiendo depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, opioides, etc.), anticonvulsivantes, antihistamínicos u otro tipo de medicamento con efecto sedativo e hipnótico.
5. Pacientes con las características del numeral 1 y 2, que no se encuentren en tratamiento con Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Nefazodona, Troleandomicina, Ritonavir, Nelfinavir o cualquier otro tipo de inhibidor potente de la CYP-3A4.
6. Pacientes con las características del numeral 1 y 2, que no se encuentren en tratamiento con rifampicina, carbamazepina y fenitoína u otros inductores de la isoenzima CYP3A4.

Evaluación del paciente candidato al uso de un hipnótico durante el procedimiento de estudio polisomnográfico de titulación con CPAP

Previo al estudio de titulación CPAP se debe realizar la historia clínica y el examen físico completo; es imprescindible el análisis del estudio polisomnográfico basal con oximetría, que permite evaluar los parámetros del sueño que son claves para determinar si está indicado medicar al paciente durante el estudio; de igual forma, los antecedentes farmacológicos merecen especial atención, pues el uso concomitante de sedantes hipnóticos no benzodiazepínicos con medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, etanol u otros fármacos producen efectos depresores aditivos del SNC o medicamentos que presentan interacciones como la warfarina (14, 34-36).

Preparación para el procedimiento

El estudio polisomnográfico de titulación con CPAP y la administración del hipnótico durante el procedimiento requieren de la firma del consentimiento informado; es responsabilidad del personal de salud hacer conocer tanto al paciente como al familiar o acompañante los beneficios, los riesgos del procedimiento y las recomendaciones posteriores. Se debe tener en cuenta que el médico que indica el medicamento es siempre el responsable directo de los eventos adversos o mórbidos de la medicación utilizada, aunque esta sea administrada por personal de salud diferente al mismo (12).

Para la realización del estudio polisomnográfico de titulación con CPAP de forma segura y exitosa se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales:

1. Si el paciente es mayor de 65 años de edad, tiene una discapacidad física o mental importante, debe asistir con un acudiente que lo acompañe durante la noche.
2. No tomar bebidas oscuras (café, té, chocolate o gaseosa oscura) el día del examen.
3. No hacer siestas el día del examen.
4. Caminar una hora en la tarde entre las 12 y las 16 horas.
5. Comer algo muy suave (ensalada de frutas, pastas, etc.) antes de la cita programada.
6. No suspender la medicación que toma, informar el nombre de medicamento y la dosis al médico.
7. Asistir con el cuero cabelludo y el cuerpo bañado con champú o jabón de tocador sin acondicionador, rinse, champú dos en uno, cremas para peinado u otro producto una hora antes de la cita.

8. Asistir sin maquillaje facial, cremas corporales o faciales y uñas sin esmalte.
9. Diligenciar cuidadosamente el cuestionario de sueño que brinda información valiosa al médico somnólogo, quien interpreta e informa el resultado de su examen.
10. Debe firmar el consentimiento informado.
11. Llenar los test de sueño que se apliquen en el laboratorio, como la escala de somnolencia de Epworth.

Es importante saber que el procedimiento no se puede llevar a cabo si el paciente presenta resfriado común, algún tipo de afección pulmonar aguda, tos severa e infecciones agudas en la piel.

Locación y equipos necesarios para suministrar medicación hipnótica durante el estudio polisomnográfico de titulación con CPAP

Los elementos mínimos requeridos para la administración del medicamento hipnótico en un centro de sueño son las siguientes:

1. Mantenimiento de una habitación con su respectiva cama hospitalaria, baño y muebles para brindar comodidad y tranquilidad al paciente.
2. Un laboratorio completamente equipado con un polígrafo digital para registro en discos ópticos y software para el manejo de la información poligráfica.
3. Un equipo medidor de saturación de oxígeno.
4. Un equipo para monitoreo respiratorio.
5. Un equipo de vídeo para filmación con luz infrarroja y monitor.
6. Disponibilidad de una fuente de oxígeno y cánulas o máscaras para respiración espontánea.

7. Debe haber bolsa de reanimación, con bolsa de reinhalación.
8. Debe haber tensiómetro manual o automático.
9. Se debe disponer de una estrategia explícita para solicitar asistencia adicional de emergencia.
10. Se debe cumplir con las regulaciones vigentes de habilitación de la autoridad de salud local.

Monitorización del paciente

Los pacientes bajo medicación hipnótica durante una titulación con CPAP deben ser monitorizados continuamente; es indispensable vigilar signos vitales, presión arterial y saturación de oxígeno de manera regular; de igual forma, se debe registrar en la historia clínica las variables hemodinámicas y respiratorias a las cuales se le ha hecho seguimiento antes, durante y después del estudio y la presencia de cualquier tipo de evento adverso presentado a causa de la medicación. Este monitoreo se garantiza cuando se lleva a cabo un estudio polisomnográfico usual con canales de electroencefalografía (EEG), electrooculografía (EOG), electromiografía de superficie (EMG), electrocardiograma (ECG), flujo nasobucal y/o bandas respiratorias; además se requiere el seguimiento de parámetros respiratorios y cardiacos, que incluye el registro de la SaO₂ mediante un pulsoxímetro, el registro del esfuerzo respiratorio mediante bandas torácicas y abdominales, sensores de ronquido y la medida del flujo nasobucal mediante neumoógrafos. De igual manera, se considera necesario colocar sensores para establecer la posición corporal y adjuntar canales de registro de EEG (26-28-29-47-48-49).

Personal de salud responsable de la monitorización

El personal de salud encargado de monitorizar y asistir al paciente durante el estudio, generalmente el técnico de sueño del laboratorio, debe conocer la farmacología de los medicamentos utilizados, sus advertencias y contraindicaciones; en el caso de sedaciones grado I y II debe estar en capacidad de proporcionar soporte vital básico y contar con una estrategia para enfrentar las posibles complicaciones (12).

Una vez finalizado el estudio polisomnográfico de titulación con CPAP bajo medicación hipnótica, el personal se debe cerciorar de que el paciente ha recuperado su estado basal y el riesgo de complicaciones secundarias a la medicación es nulo. Se recomienda que el paciente al día siguiente sea valorado por el técnico de sueño; podría aplicarse el Mini Mental State y que salga acompañado (40).

Situaciones especiales

En el caso de pacientes que presenten una condición que aumente el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a la medicación hipnótica (tales como enfermedades cardiacas, enfermedades pulmonares, hepáticas, renales o del sistema nervioso central severas, obesidad mórbida, mujeres embarazadas, o quienes abusan del alcohol o de las sustancias psicoactivas), se debe evaluar rigurosamente el riesgo beneficio de administrar medicación durante el estudio polisomnográfico de titulación con CPAP.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El uso adecuado de los medicamentos hipnóticos denominados “Z” durante los pro-

cedimientos de estudios polisomnográficos de titulación con presión positiva de aire en la vía aérea superior es beneficioso para el paciente con baja eficiencia del sueño o insomnio severo asociado al trastorno respiratorio del sueño de base, tiene pocos efectos adversos y las interacciones son pocas. Es un procedimiento seguro, eficaz, con pocos efectos adversos y escasas complicaciones. Sin embargo, se requiere una mejor comprensión de la interacción farmacológica y el impacto clínico de los hipnóticos en pacientes con SAHOS (51,52).

Se requiere desarrollar más estudios que permitan la construcción de guías de manejo que puedan ser adaptadas localmente. Debido a que no se cuenta con una mayor evidencia médica en la literatura revisada, los autores proponen este artículo basado en la búsqueda bibliográfica mencionada y en su experiencia práctica en el campo de la medicina del sueño.

Conflicto de intereses: Franklin Escobar-Córdoba y Diógenes Algarín-Crespo han dictado conferencias en distintos congresos nacionales e internacionales sobre el uso de los medicamentos denominados Z para distintos laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales (Sanofi Aventis, DrugTech, Tecnoquímicas).

Financiación: ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

- Berry R, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997;20:654-75.
- Young T, Palta M, Dempsey J *et al.* The occurrence of Sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-6.
- Engleman H, Martin S, Deary I, Douglas N. Effect of Continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 1993;343:572-5.
- Wright J, White J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001106. Doi: 10.1002/14651858.CD001106
- Escobar-Córdoba F, Liendo C. Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Rev Fac Med* 2012;60:1-3.
- McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1108-14. Doi: 10.1164/ajrccm.159.4.9807111
- Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P *et al.* Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2007;30:320-4.
- Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA *et al.* Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:696-702. Doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006
- Lettieri CJ, Quast TN, Eliasson AH, Andrada T. Eszopiclone improves overnight polysomnography and continuous positive airway pressure titration: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Sleep* 2008;31:1310-6.
- Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, Amato DA. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2007;8:464-70.
- Lettieri CJ, Collen JF, Eliasson AH, Quast TM. Sedative use during continuous positive airway pressure titration improves subsequent compliance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2009;136(5):1263-8. Doi: 10.1378/chest.09-0811

12. Ibarra P, Galindo M, Molano A, Niño C, Rubiano A, Echeverry P, et al. Sedation and analgesia recommendations for non-anesthesiologist physicians and dentists in patients over 12 years old. *Rev Colomb Anesthesiol* 2012;40:67-74.
13. Browman CP, Cartwright RD. The first-night effect on sleep and dreams. *Biol Psychiatry* 1980;15:809-12.
14. Escobar-Córdoba F. Los trastornos del sueño y su impacto en la sociedad. *Rev Fac Med* 2008;56:1-3.
15. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17.
16. Escobar-Córdoba F. Medical Liability of the Psychiatrist. *Rev Colomb Anesthesiol* 2012;40:17-20.
17. Sanger DJ. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs* 2004;18 Suppl 1:9-15.
18. Wynn RL, Bergman SA. The new Z-drugs as sedatives and hypnotics. *Gen Dent* 2005;53:174-7.
19. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol* 2010;24:1601-12.
20. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci Lond* 2011;120:505-14. Doi: 10.1042/CS20100588
21. Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med* 2008;4:229-34.
22. McCall WV, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1633-42.
23. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-89.
24. Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, Khramtsov A, Kristo DA. Does zolpidem enhance the yield of polysomnography? *J Clin Sleep Med* 2005;1:129-31.
25. Pelayo R, Guilleminault C. The role of hypnotics in continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 2007;131:1616.
26. Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:1052-6.
27. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM, Fujimori M, Zaleplon A. Novel Nonbenzodiazepine Hypnotic, Effectively Treats Insomnia in Elderly Patients Without Causing Rebound Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 1999;1:114-20.
28. Coyle MA, Mendelson WB, Derchak PA, James SP, Wilson MG. Ventilatory safety of zaleplon during sleep in patients with obstructive sleep apnea on continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2005;1:97.
29. Lacks P, Morin CM. Recent advances in the assessment and treatment of insomnia. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:586-94.
30. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343. Doi: 10.1136/bmj.e8343
31. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements* 2005;22:1-30.

32. Hair PI, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* 2008;68:1415-34.
33. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. *Clin Geriatr Med* 2008;24:93-105.
34. Becker PM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments of insomnia. *Neurol Clin* 2005;23:1149-63. Doi: 10.1016/j.ncl.2005.05.002
35. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Mertzanis P, Graf JA, Durol AL *et al.* Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:661-71. Doi: 10.1016/S0009-9236(98)90057-1
36. Salvà P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:142-53. Doi: 10.2165/00003088-199529030-00002
37. Sakkas P, Psarros C, Masdrakis V, Liappas J, Christodoulou GN. Dependence on zolpidem: a case report. *Eur Psychiatry J* 1999;14:358-9.
38. Gock SB, Wong SH, Nuwayhid N, Venuti SE, Kelley PD, Tegatz JR *et al.* Acute zolpidem overdose report of two cases. *J Anal Toxicol* 1999;23:559-62.
39. Sein Anand J, Chodorowski Z, Hajduk A. [Acute intoxication with zaleplon a case report]. *Przegląd Lekarski* 2007;64:310-1.
40. Lovett B, Watts D, Grossman M. Prolonged coma after eszopiclone overdose. *Am J Emerg Med* 2007;25:735.e5-6.
41. Culebras A. Who should be tested in the sleep laboratory? *Rev Neurol Dis* 2004;1:124-32.
42. Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Es-lava-Schmalbach J. Validating the Epworth sleepiness scale. *Rev Salud Pública* 2007;9:558-67.
43. Patil SP. What every clinician should know about polysomnography. *Respir Care* 2010;55:1179-95.
44. García de Gurtubay I. Estudios diagnósticos en patología del sueño. *An Sist Sanit Navar* 2007;30:37-51.
45. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clin Chest Med* 2010;31:287-97.
46. Agarwal R, Gotman J. Digital tools in polysomnography. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:136-43.
47. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922-35.
48. Luks AM. Which medications are safe and effective for improving sleep at high altitude? *High Alt Med Biol* 2008;9:195-8.
49. Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 2009;32:735-48.
50. Lieberman III JA. Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:25-31.
51. Junna MR, Selim BJ, Morgenthaler TI. Medical sedation and sleep apnea. *Sleep Med Clin* 2013;(8):43-58.
52. Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T. Medication effects on sleep and breathing. *Clin Chest Med* 2014;(35):557-69. Doi: 10.1016/j.ccm.2014.06.011