

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'INSOMNI

Roser Llop Rius

Farmacologia Clínica. Fundació Institut Català de Farmacologia. (Barcelona).

David Clusa Gironella

Psiquiatria. Fundació Hospital Sant Pere Claver. (Barcelona).

Resum

L'insomni es defineix com la dificultat en l'inici, el manteniment, la durada o la qualitat del son. Això es tradueix en una alteració del funcionament diürn i de la qualitat de vida. Es tracta d'un símptoma freqüent que augmenta amb l'edat i s'acompanya d'una morbiditat important. Es calcula que afecta entre un 6% i un 48% de la població general¹.

L'insomni més freqüent és el secundari a algun trastorn orgànic o psiquiàtric, o estímul extern modificable. En un 30% dels casos, parlem d'insomni primari; en aquest cas, el diagnòstic es fa per exclusió (insomni sense causa desencadenant). L'objectiu del tractament és millorar els símptomes i la qualitat de vida. El tractament d'elecció són les mesures no farmacològiques. En els casos en què es requereixi, es pot utilitzar un hipnòtic com una benzodiazepina, a la mínima dosi eficaç i durant el mínim període possible. Si el tractament dura més de 6 setmanes, es recomana retirar-lo de manera gradual per tal d'evitar el fenomen de rebot. En l'insomni en el pacient d'edat avançada, és prioritari descartar causes externes o malalties que el puguin provocar o empitjorar.

Paraules clau: insomni, psiquiatria, tractament no farmacològic, benzodiazepines.

Introducció

L'insomni es defineix com la dificultat en l'inici, el manteniment, la durada o la qualitat del son. Això es tradueix en una alteració del funcionament diürn i de la qualitat de vida. La majoria d'estudis estableixen com

a definició consensuada d'insomni el retard de més de 30 minuts en l'inici del son o bé una eficiència del son de menys d'un 85%. L'eficiència del son és el percentatge del temps total dormit en cada episodi de son i es calcula mitjançant la raó, expressada en percentatge, entre el temps total dormit i el temps total que es passa al llit intentant dormir. A la pràctica clínica, el factor més important és la percepció del propi malalt d'un son poc reparador o de durada insuficient².

Segons la seva etiopatogènia, l'insomni es classifica en primari o secundari a una malaltia orgànica o psiquiàtrica. D'altra banda, es considera que l'insomni és transitori si dura uns dies. Si la durada és menor de tres setmanes, parlem d'insomni de curta durada, mentre que si la durada és superior a tres setmanes, es considera un insomni de llarga durada¹.

L'objectiu del tractament de l'insomni és millorar els símptomes i la qualitat de vida, i prevenir les complicacions a llarg termini, com la depressió. Per tal de fer un abordatge correcte, és important descartar una causa i prioritzar un tractament etiològic. En l'insomni crònic el tractament no farmacològic es considera d'elecció. L'ús de fàrmacs com les benzodiazepines s'ha de reservar per a casos concrets³.

Prevalença i factors de risc

L'insomni és un símptoma molt freqüent, i la seva prevalença augmenta amb l'edat. En la població general oscil·la entre un 6% i un 48% segons les variables que considerem. A partir dels 65 anys pot variar entre un 12% i un 40%. Acostuma a ser més freqüent en dones, en ancians i en pacients amb trastorns psiquiàtrics. Fins a un 15% d'adults manifesten patir algun trastorn del son de manera persistent (uns 3 cops per setmana durant almenys un mes)⁴. S'associa a fatiga, manca de concentració, pèrdua de memòria, dificultat per fer tasques complexes, depressió, abús d'alcohol, i augment del risc d'accidents de trànsit i de mort per diverses causes, així com una major morbiditat psiquiàtrica associada^{3,4}.

Entre les causes possibles d'insomni s'inclouen estímuls externs, com la llum o el soroll, estímuls interns com el dolor o la dispnea, trastorns psicològics (situacions d'estrès o "jet lag", angoixa, depressió o abús de substàncies tòxiques), ús de fàrmacs (simpaticomimètics, diürètics, bloquejadors β -adrenèrgics, ISRS, etc).

Tipus d'insomni

L'insomni pot ser primari o secundari a una malaltia orgànica o psiquiàtrica. Aquest darrer és el tipus d'insomni més freqüent, sobretot associat a trastorns mèdics o psiquiàtrics crònics, així com a l'ús de determinants fàrmacs. Segons la durada, pot ser transitori (dies), de curta durada (d'una a tres setmanes), o de llarga durada (més de 3 setmanes). En aproximadament un 30% dels casos d'insomni crònic, no se'n determina la causa (insomni primari).

Una altra classificació es fa segons el moment en què apareix; hi ha l'insomni d'inici, de manteniment, de despertar precoç o de son fragmentat.

Tractament

Objectius del tractament

L'objectiu del tractament de l'insomni és millorar els símptomes, és a dir, disminuir la latència en el dormir, i mantenir un son continuat i reparador durant 6-8 hores, i la qualitat de vida, prevenir les alteracions socials i les complicacions (abús d'alcohol i de substàncies psicoactives -inclosos els medicaments-, depressió i suïcidi).

En general, el tractament de l'insomni depèn de la causa, la durada i el grau d'afectació de la vida diària. Cal prioritzar l'ús de mesures no farmacològiques, com la psicoteràpia i les tècniques de relaxació, i reduir la ingesta de psicoestimulants com la cafeïna. Cal identificar i actuar sobre els factors desencadenants, i tractar les malalties subjacents. També es recomana evitar el consum de fàrmacs o substàncies que empitjoren el quadre, ja sigui de manera directa (estimulants) o indirecta (diürètics presos al vespre).

Tractament no farmacològic

Tot i que tradicionalment el tractament més utilitzat en l'insomni han estat els fàrmacs, els resultats dels estudis suggereixen que el tractament no farmacològic, sol o associat a hipnòtics, produeix una millora significativa a més llarg termini i que l'eficàcia del tractament farmacològic s'ha de valorar a més curt termini i a canvi de riscos que poden ser rellevants⁵. Els tractaments no farmacològics inclouen mesures d'higiene del son, tècniques de relaxació, tècniques de restricció del son, control de l'estímul, teràpia cognitiva, o d'altres menys habituals com hipnosi, meditació, etc. S'acostumen a utilitzar en combinació entre elles o amb algun fàrmac de manera puntual. Totes aquestes tècniques s'inclouen dins

del terme més general de teràpies cognitivo-conductuals, i van dirigides de manera específica sobre el factor que predisposa a la cronificació de l'insomni. Altres tipus de psicoteràpia: psicoteràpia psicoanalítica per exemple, poden ser eficaces a llarg termini. Els resultats dels assaigs clínics i metaanàlisis amb aquests tractaments mostren una reducció significativa en la latència del son, una millora en la qualitat i la durada del son, així com en determinades variables clíniques de qualitat de vida^{6,7}. Una revisió sistemàtica d'assaigs clínics comparatius amb diferents teràpies no farmacològiques va mostrar la seva eficàcia respecte a placebo, sobretot en la durada del manteniment del son⁸.

Les mesures d'**higiene del son** es recomanen com a tractament d'elecció en el malalt amb insomni, perquè una inadequada higiene del son pot contribuir a la fragmentació del son, o a trastorns del ritme circadiari. Aquestes inclouen mantenir horaris constants, no quedar-se més de 8 hores al llit, mantenir una exposició solar diürna adequada, evitar substàncies estimulants, fer un exercici regular unes 2-3 hores abans d'anar al llit, evitar llums molt intenses just abans d'anar al llit, practicar uns 30 minuts d'exercicis de relaxació abans d'anar a dormir⁹. També es recomana evitar prendre alcohol per afavorir la inducció del son.

Altres tractaments no farmacològics són:

Tècniques de restricció del son: es tracta d'una intervenció de tipus conductual en la que inicialment es redueixen les hores de son amb un augment gradual posterior. Es recomana en pacients en els quals no s'identifica una causa clara i que no han respost a les mesures d'higiene del son. Té el risc de provocar una somnolència diürna excessiva.

Tècniques de control dels estímuls: Es parteix de la premissa que hi ha una resposta maladaptativa a factors com el moment d'anar a dormir o el llit o el mateix dormitori; amb el control dels estímuls s'afavoreix un procés d'aprenentatge per tal de tornar a associar el fet de dormir amb aquests factors externs.

Teràpia cognitiva: Està especialment indicada per corregir percepcions equivocades sobre el son.

Tècniques de relaxació. Hi ha molt poques dades d'estudis que hagin avaluat l'eficàcia d'aquestes intervencions.

Els resultats d'una metaanàlisi d'assaigs clínics comparatius amb fàrmacs hipnòtics i diverses tècniques cognitivo-conductuals no han mostrat diferències d'eficàcia a curt termini en el tractament de l'insomni persistent⁵. La majoria d'estudis amb aquests tipus de tractaments suggereixen que l'eficàcia acostuma a ser superior quan es combinen varies tècniques, i quan es treballa de manera individualitzada⁷.

Tractament farmacològic

En el tractament de l'insomni, es considera un bon hipnòtic aquell que indueix un son continuat i reparador durant 6 a 8 hores i que no tingui efectes adversos (somnolència i reducció del rendiment psicomotor)⁴.

El tractament farmacològic està indicat només en aquells casos en què el pacient presenti formes greus d'insomni, incapacitant o de llarga durada, que afecti la seva vida diària i que no es resolgui amb les mesures no farmacològiques. Els resultats dels assaigs en pacients amb insomni indiquen que els hipnòtics són eficaços per afavorir el son a curt termini, però la seva eficàcia en tractaments a llarg termini no està tan clara¹⁰.

En general, es recomana no utilitzar un fàrmac durant més de 3 setmanes. Les recomanacions actuals coincideixen a destacar que els hipnòtics són eficaços en l'insomni de curta durada, però que les dades que donen suport al seu ús en l'insomni crònic són escasses^{3,1}.

Els fàrmacs que s'utilitzen per al tractament de l'insomni inclouen les benzodiazepines, els agonistes del receptors benzodiacepínic, els antidepressius sedants, els antihistamínics-H1, la melatonina, la valeriana o la kava.

Benzodiazepines

Les benzodiazepines actuen a través del sistema de receptors GABAèrgics.

Les principals diferències entre elles son farmacocinètiques, en funció de la velocitat d'absorció, d'eliminació, o la formació de metabòlits actius, que condicionen l'inici i la durada dels seus efectes. Així, hi ha benzodiazepines amb una semivida lenta, intermèdia o curta (vegeu la taula 1). Es recomana individualitzar la **retirada**, segons la semivida d'eliminació del fàrmac, la dosi, la durada del tractament i el tipus d'insomni.

El seu ús s'associa a una disminució en la latència del dormir, en el nombre de vegades que el pacient es desperta, i a un augment de la durada i la qualitat del son. No obstant, no s'ha establert la seva eficàcia a llarg termini, perquè la majoria dels assaigs clínics amb aquests fàrmacs tenen una durada màxima d'unes 6 setmanes. Els resultats d'una metaanàlisi d'assaigs clínics amb benzodiazepines i placebo o algun hipnòtic no benzodiacepínic, com el zalepló, van mostrar una disminució en el període de latència

en el dormir d'uns 14 minuts. Aquestes diferències no van ser estadísticament significatives¹⁰. També es va observar un augment de la durada del son en uns 40 minuts en el grup tractat.

La potencial tolerància i dependència en limiten el seu ús a l'insomni de curta durada; els resultats dels estudis mostren que en aquests casos, l'eficàcia de les benzodiazepines és similar a la de les teràpies conductuals. Les dosis necessàries són superiors a les ansiolítiques³.

Els **efectes adversos** més freqüents de las benzodiazepines són la somnolència, "efecte ressaca" (sobretot les d'eliminació lenta), mareig i manca de coordinació. També poden produir confusió i amnèsia (sobretot les d'eliminació més ràpida), tremolor i fatiga. S'han descrit quadres paradoxals amb al·lucinacions, agitació i quadres de despersonalització. En aquests casos, es recomana utilitzar-les amb precaució; també en casos de dificultat respiratòria, tendència suïcida, antecedents d'abús i dependència de drogues o alcohol, insuficiència hepàtica greu o en la gent gran⁴.

Cal explicar al pacient el risc de trastorns de la memòria i de dependència, així com advertir de les possibles interaccions amb l'alcohol o altres fàrmacs depressors del SNC. Atès el risc de reaccions neuropsiquiàtriques amb amnèsia i trastorns del comportament associats a les benzodiazepines d'eliminació ràpida, aquestes no estan indicades. Fa uns anys, aquestes reaccions van motivar una revisió de les indicacions i presentacions disponibles³.

Els resultats dels assaigs clínics amb fàrmacs, els documents de consens sobre la qüestió, i la pròpia FDA recomanen no tractar amb fàrmacs durant més d'un mes, i evitar les de semivida d'eliminació llarga. No obstant, a la pràctica clínica una proporció important de pacients que responen i les toleren les continuen prenent. Els resultats d'un estudi observacional va estimar que entre un 10% i un 15% de pacients en tractament amb benzodiazepines, continuen prenent-les al cap d'un any¹².

Després d'un tractament prolongat, la seva interrupció pot provocar un **fenomen de rebot**. Aquest efecte s'observa sobretot amb les de curta durada

Taula 1. Velocitat d'absorció i eliminació de les principals benzodiazepines

Fàrmac	absorció	eliminació
brotizolam	ràpida	ràpida (>5 h)
clorazepat dipotàsic	ràpida	lenta (>24 h)
clordiazepòxid	intermèdia	lenta (>24 h)
diazepam	ràpida	lenta (>24 h)
flunitrazepam	ràpida	intermèdia (12-24 h)
flurazepam	intermèdia	lenta (>24 h)
lorazepam	intermèdia	intermèdia (12-24 h)
lormetazepam	ràpida	ràpida (10 h)
nitrazepam	intermèdia	lenta (>24 h)
oxazepam	lenta	ràpida (6-12 h)
prazepam	lenta	lenta (>24 h)
temazepam	lenta	intermèdia (12-24 h)

i es manifesta amb símptomes similars als que han motivat el tractament (agressivitat, ansietat i insomni). Per tal de minimitzar-ne la incidència i la gravetat, es recomana que, si el tractament ha durat més de sis setmanes, es redueixi la dosi de manera gradual.

Hipnòtics no benzodiazepínic

Són fàrmacs estructuralment no relacionats amb les benzodiazepines. Estan autoritzats per al tractament a curt termini de l'insomni greu i discapacitant (s'aconsella un màxim d'entre 2 i 4 setmanes).

En aquesta indicació, aquests fàrmacs no aporten cap avantatge respecte a les benzodiazepines: les característiques farmacocinètiques són menys favorables, la seva eficàcia és similar, el perfil d'efectes adversos no és significativament diferent, i són més cars^{1,13}.

Els resultats dels assaigs clínics no mostren diferències clíniques rellevants que justifiquin l'ús d'aquests fàrmacs, ni tampoc el pas d'una benzodiazepina a un hipnòtic com zopiclona, zolpidem, o zalepló, quan no hi ha resposta adequada. Els resultats d'una revisió sistemàtica de 17 assaigs clínics amb zolpidem o zopiclona comparats amb una benzodiazepina no van mostrar diferències significatives en la durada total del son, el nombre de vegades que es va despertar el malalt durant la nit o el període de latència del son¹⁴.

El març del 2007, la FDA va **alertar** sobre els riscos de 13 productes hipnòtics: zolpidem, butabarbital, pentobarbital y carbromal, flurazepam, quazepam, triazolam, eszopiclona, eszazolam, temazepam, ramelteó, secobarbital y zalepló. Es van descriure casos de **reaccions d'hipersensibilitat** potencialment greus amb anafilàxia i angioedema, i alteracions complexes relacionades amb el son, com el risc de somnolència associada a la conducció i accidents de trànsit.

Antidepressius

L'ús dels antidepressius en el tractament de l'insomni augmenta, sobretot en casos d'insomni crònic, en els quals en determinades ocasions s'hi poden afegir símptomes depressius. No obstant, les dades sobre la seva eficàcia en aquesta indicació són escasses i controvertides. La trazodona, la doxepina, l'amitriptilina o la mirtazapina tenen característiques sedants, i s'han avaluat en pacients amb insomni associat a depressió. Els resultats dels estudis han mostrat alguna eficàcia només en aquests casos¹⁶. En un assaig clínic comparatiu amb trazodona, zolpidem i placebo, en pacients amb insomni primari, la trazodona va ser més eficaç que placebo, però no que zolpidem, en reduir la latència del son i la durada².

Altres

Antihistamínic H1 (difenhidramina, doxilamina). Es comercialitzen sobretot com a especialitats farmacèutiques publicitàries, i la seva utilització és elevada. No obstant, tot i que alguns estudis suggereixen una millora dels símptomes, les dades d'eficàcia són molt escasses. A més, el seu ús s'associa a efectes adversos que poden ser greus, com reaccions anticolinèrgiques, sedació diürna excessiva i alteració cognitiva; per aquests motius, el pacient no percep una millora en el descans⁴.

Ni per a la **melatonina** ni per a altres productes d'origen natural, com la **valeriana** o la **kava-kava**, pràcticament no hi ha dades d'eficàcia que permetin recomanar la seva utilització. Els resultats d'una metanàlisi sobre l'eficàcia de melatonina en els trastorns secundaris del son o els que acompanyen la manca de son com el jet lag indiquen que no hi ha proves suficients que permetin confirmar la seva eficàcia¹⁷. Tampoc no es disposa de dades de seguretat a llarg termini^{18,11}.

Selecció del tractament

Insomni de menys de 3 setmanes

L'**insomni transitori** sovint es resol eliminant la causa sense necessitat d'administrar tractament. Si és molt molest i no hi ha cap contraindicació, es pot tractar amb una benzodiazepina d'acció curta que no formi metabòlits actius, com el lormetazepam a dosis baixes, d'una a tres nits.³

En l'insomni de **menys de 3 setmanes o de curta durada**, es recomanen inicialment les mesures no farmacològiques. Si cal una benzodiazepina, es recomana una d'acció curta com el lormetazepam, a la dosi mínima eficaç durant un màxim de dues setmanes.

Insomni crònic

En aquests casos resulta especialment important el **tractament de la causa**. Es calcula que només en un 29% dels casos d'insomni crònic no es troba una causa.

En l'insomni crònic és útil la utilització d'alguna de les tècniques incloses en la teràpia cognitivo-conductual; s'ha vist que aquests tractaments, administrats durant un període de 4 a 8 setmanes, produeixen millores importants que es mantenen fins a dos anys¹⁹. A més, aquestes augmenten l'eficàcia del tractament farmacològic.

El tractament farmacològic està indicat quan el pacient no respon al tractament no farmacològic i presenta alteracions de la qualitat de vida. Es recomana administrar-lo durant períodes curts, com a tractament adjuvant al tractament no farmacològic. Cal una reavaluació en unes 2 setmanes.

Si l'insomni s'acompanya de despertar precoç o

ansietat diürna associada, es pot indicar una benzodiazepina de durada més llarga. Si, en canvi, es produeix sedació diürna, es recomana utilitzar les d'acció més curta.

Insomni en gent gran

En aquest grup d'edat, el tipus d'insomni més freqüent és l'**insomni crònic**. Un dels primers aspectes a considerar i tractar en aquests pacients és la presència d'algun factor precipitant, com una malaltia orgànica o psiquiàtrica que afevoreixi i pugui cronificar el quadre.

El tractament d'elecció són les mesures no farmacològiques, fins i tot quan s'acaba indicant un hipnòtic²⁰.

Els pacients d'edat avançada tenen més risc d'**efectes adversos** potencialment més greus, com els trastorns cognitius o l'atàxia. Això pot augmentar el risc de caigudes i fractures, sobretot de coll de fèmur. Per aquest motiu és molt important recomanar tractaments no farmacològics. En cas que estigui indicada una benzodiazepina, es recomana evitar les d'acció llarga i seleccionar-ne una d'acció intermèdia, com el **lorazepam**, a dosis de 0,5-1 mg al dia per via oral. Cal insistir a utilitzar les mínimes dosis durant no més d'unes poques setmanes.

Els resultats d'una metaanàlisi d'estudis observacionals recent sobre el risc de fractures associat a l'ús de psicofàrmacs en pacients d'edat avançada van mostrar un risc relatiu d'1,34 per a les benzodiazepines (IC95% 1,24-1,45; aquest risc va ser més significatiu per a les d'acció curta)²¹.

En aquest grup d'edat, els efectes beneficiosos, tot i que significatius, no són clínicament rellevants i sovint són superats pels riscos: els quadres de somnolència, confusió i efecte ressaca són més freqüents amb els hipnòtics d'acció llarga, tot i que també es poden presentar amb els d'acció intermèdia²².

Conclusió

El tractament no farmacològic, que inclou sobretot les mesures d'higiene del son, es considera actualment el tractament de primera elecció. Els resultats dels estudis han mostrat que són eficaces i ben tolerades a llarg termini. Els fàrmacs hipnòtics més ben avaluats són les benzodiazepines. La majoria dels estudis no n'han avaluat la seva eficàcia a llarg termini. Si el tractament amb benzodiazepines dura més de 6 setmanes, cal retirar-lo de manera gradual. Aquestes es recomanen en situacions específiques, a les mínimes dosis eficaces i durant períodes curts. El risc de tolerància i dependència, i els efectes adversos en limiten el seu ús. Això és especial-

ment rellevant en pacients d'edat avançada. En aquests pacients el tipus d'insomni més freqüent és l'insomni crònic. Es recomana, si cal utilitzar una benzodiazepina, seleccionar-ne una d'acció intermèdia, com el lorazepam. En els altres casos d'insomni, si cal utilitzar una benzodiazepina, es pot optar per una d'acció més curta com el lorazepam.

Les dades d'eficàcia i el perfil d'efectes adversos amb altres fàrmacs hipnòtics no permeten recomanar-ne l'ús.

Bibliografia

1. ¿Cómo prescribimos hipnóticos? Cuestiones a tener en cuenta. INFAC 2005;13:25-28.
2. Silber MH. Chronic insomnia. N Engl J Med 2005;353:803-10.
3. Fundació Institut Català de Farmacologia. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. Index Farmacològic, 5ª ed. Barcelona; 2000.
4. What's wrong with prescribing hypnotics? Drug Ther Bull 2004;42:89-93.
5. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behaviour therapy for persistent insomnia. Am J Psychiatry 2002;159:5-11.
6. Morin CM, Culbert JP, Achwert SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. Am J Psychiatry 1994;151:1172-80.
7. Sateira MJ, Nowell PD. Insomnia. Lancet 2004;364:1959-73.
8. Montgomery P, Dennis J. "Cognitive Behavioural Interventions for sleep problems in adults aged 60+." Cochrane Review. In "The Cochrane Library". John Wiley and Sons, Chichester 2007;issue 4: 34 pages.
9. Anónimo. Hygiène du sommeil et technique du contrôle par le stimulus. Rev Prescrire 2008;28:117.
10. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ 2000;162:225-33.
11. Anónimo. Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères. Rev Prescrire 2008;28:111-8.
12. Wilson JF. Insomnia. Ann Intern Med 2008;148:1-14.
13. Benzodiazepines and newer hypnotics. MeRec Bulletin 2005;15:17-20.
14. Liverpool Reviews and Implementation Group. "The clinical and cost-effectiveness of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the management of insomnia" Assessment report, National Institute of Clinical Excellence 2003.
15. Olson LG. Hypnotics hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. Austr Prescriber 2007;31:146-49.
16. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 1994;151:1069-72.
17. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. BMJ 2006;332:385-8.
18. Anónimo. Utilización de la melatonina en el tratamiento de los trastornos del sueño. Bol Ter Andal 2007;23:15-16.
19. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: A review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. Sleep Medicine Reviews (2008), doi:10.1016/j.smrv.2008.06.001
20. Kamel NS, Grammack JK. Insomnia in the elderly: Cause, approach and treatment. Am J Med 2006;119:463-69.
21. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf 2007;30:171-84.
22. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005;331:1169-73.

Visiteu el web:
www.cedimcat.info

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Febrer 2009**

En el proper número: **Vacunes contra el virus del papil·loma humà**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>