



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
INSOMNIO**

AUTOR: Daniel Lagares López



- UNIVERSIDAD DE SEVILLA
- FACULTAD DE FARMACIA
- TRABAJO FIN DE GRADO
- GRADO EN FARMACIA
- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSOMNIO
- AUTOR: DANIEL LAGARES LÓPEZ
- 07/07/2020 - SEVILLA
- ÁREA DE PRÁCTICAS TUTELADAS
- TUTORA: NURIA MUÑOZ MUÑOZ
- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## RESUMEN

El insomnio es una patología muy frecuente en la población general. Está definido por la dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, es uno de los problemas más comunes en atención primaria, afectando a una gran parte de la población, de todas las edades, especialmente en el adulto mayor. La evaluación del insomnio se basa en la elaboración de una cuidadosa historia clínica, donde se analiza el sueño, antecedentes psiquiátricos y orgánicos personales y familiares así como la toma de medicamentos y otras sustancias.

Son numerosos los avances que se han realizado en el estudio y tratamiento del insomnio. Las opciones terapéuticas disponibles para el abordaje del insomnio pasan desde tratamientos no farmacológicos como medidas de higiene del sueño y terapias cognitivo-conductuales (TCC), hasta tratamientos farmacológicos, donde se engloban fármacos hipnóticos como las benzodiazepinas y fármacos no benzodiazepínicos (compuestos Z) y fármacos no hipnóticos como son los casos del uso de antidepresivos y antihistamínicos en el tratamiento de esta dolencia.

Además, en esta revisión, hemos analizado el uso de otras alternativas menos comunes para el tratamiento de pacientes con insomnio, como pueden ser la melatonina de liberación prolongada, así como los fármacos agonistas de receptores melatoninérgicos más novedosos o el uso de plantas medicinales que son poseedores de propiedades inductoras del sueño en seres humanos.

Por tanto, el objetivo que tiene esta revisión será el de analizar las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, haciendo hincapié en la importancia de terapias no farmacológicas debido a su carencia de efectos secundarios como la sedación o somnolencia diurna, efectos muy comunes en fármacos de perfil hipnótico.

**Palabras Clave:** Insomnio, Hipnóticos, Benzodiazepinas y Terapia Cognitivo-Conductual.

## 1. ÍNDICE

2. INTRODUCCIÓN .....	5
2.1 EL INSOMNIO .....	5
2.2 DIAGNÓSTICO Y CAUSAS MÁS FRECUENTES DEL INSOMNIO .....	6
2.3 CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO .....	9
2.4 PREVALENCIA DEL INSOMNIO .....	11
3. OBJETIVOS .....	12
4. METODOLOGÍA .....	13
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	13
5.1 TRATAMIENTO .....	13
5.1.1 TRATAMIENTO NO-FARMACOLÓGICO .....	14
5.1.1.1 MEDIDAS DE HIGIENE DEL SUEÑO .....	16
5.1.1.2 TÉCNICAS DE RELAJACIÓN .....	17
5.1.1.3 TÉCNICAS DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO .....	18
5.1.1.4 TERAPIA CONTROL DE ESTÍMULOS .....	19
5.1.1.5 TERAPIA COGNITIVA .....	20
5.1.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	21
5.2.1.1 BENZODIAZEPINAS .....	22
5.2.1.2 AGONISTAS DE RECEPTORES BENZODIACEPÍNICOS (COMPUESTOS Z) .....	26
5.2.1.3 ANTIDEPRESIVOS .....	28
5.2.1.4 ANTIHISTAMÍNICOS .....	30
5.2.1.5 MELATONINA Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELATONINA .....	30
5.2.1.6 FITOTERAPIA .....	34
6. CONCLUSIÓN .....	36
7. BIBLIOGRAFÍA .....	36

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 EL INSOMNIO**

El sueño es de una de las actividades más importantes para el ser humano puesto que pasa dos terceras partes de su vida en estado de vigilia y una tercera parte durmiendo, sucediéndose estos dos estados de manera cíclica (Del Rio Portilla, 2006). Este ciclo sueño-vigilia presenta variaciones según la persona que se trate, tanto en organización temporal como en la duración del mismo. A pesar de las variaciones ontogenéticas existentes (entre ancianos, adultos, adolescentes y edad pediátrica), podemos asimilar, en el ser humano, un tiempo promedio de sueño de 8 horas diarias (Próspero García et al., 2011).

La importancia del sueño en el organismo humano radica en la gran cantidad de cambios que se producen en esta transición cíclica entre ambos estados, se tratan de cambios a nivel emocional, hormonal, conductual, neuroquímicos, endocrinos, etc (Del Rio Portilla, 2006). Es debido a la gran importancia de estos cambios que se producen en el organismo del ser humano durante el sueño, que el insomnio sea considerado un problema de importancia en nuestra sociedad.

Pero, ¿qué es el insomnio? Podemos definir el insomnio como una alteración del sueño que consiste en una gran dificultad o incluso la imposibilidad de iniciar o mantener el sueño, o de conseguir una duración y calidad de sueño suficientes para alcanzar la energía necesaria para un estado de vigilia normal (Sarraís y De Castro, 2007). Esta privación total o parcial del sueño tiene consecuencias directas sobre la salud de manera que compromete el estado de alerta del sujeto, induce situaciones de estrés e irritabilidad, nos debilita a nivel inmunológico, así como debilita procesos cognitivos y motores (Próspero García et al., 2011).

Un factor muy importante a tener en cuenta es que para que se pueda definir como insomnio, el sujeto debe verse afectado tanto durante el periodo nocturno, como en el periodo diurno, sufriendo las consecuencias de un descanso insuficiente. Es esta la principal diferencia entre un paciente insomne y un "dormidor corto" que necesita de

pocas horas durante la noche, pero a lo largo del día se presenta completamente operativo (Salomé y Pareja, 2008).

Teniendo en cuenta, tras numerosos estudios realizados, que el insomnio más que una enfermedad en sí, la mayoría de las veces se trata de un síntoma de una afección preexistente, es importante actuar sobre la causa y no únicamente hacer un tratamiento sintomatológico (Sarrais y De Castro, 2007).

## 2.2 DIAGNÓSTICO Y CAUSAS MÁS FRECUENTES DEL INSOMNIO

En cuanto al diagnóstico, existe cierta dificultad para su realización debido al carácter subjetivo de los síntomas que son narrados por el paciente, por tanto, los pasos para la realización de un buen diagnóstico y la elaboración de un tratamiento adecuado serán (Fuente y Gonzalez, 2003); (Sarrais y De Castro, 2007); (Romero et al., 2005):

- Elaboración de historia clínica: Nos ayudarán a tener una visión global del problema. Es importante que acuda también la persona con la que comparte su sueño ya que podría aportar datos que el paciente desconoce. Contemplará los siguientes aspectos:
  - Síntomas específicos de su sueño.
  - Tipo de inicio: Se refiere al tiempo que pasa el paciente desde que se va a dormir hasta que se duerme.
  - Duración.
  - Progresión.
  - Frecuencia.
  - Síntomas diurnos.
  - Factores que agravan o mejoran la sintomatología.
  - Antecedentes personales y familiares.
  - Consumo de fármacos.
  - Hábitos y rutinas relacionadas con su sueño.
  
- Diario del sueño: Realizado por el paciente durante 15 días consecutivos. Debe

indicarse el número de horas de sueño, el tiempo necesario para dormirse, número de despertares nocturnos, medicaciones tomadas y dosis.

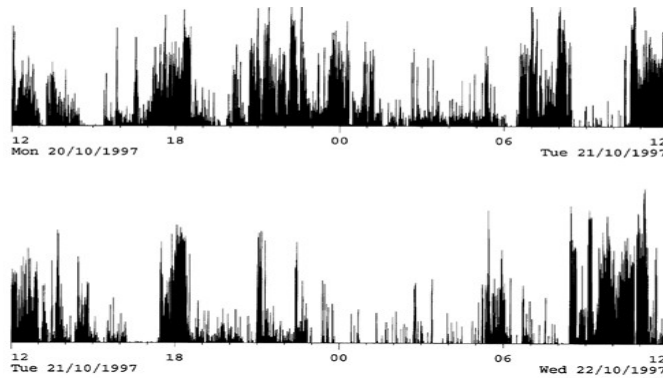
- Exploración física y psicológica completa: Encaminadas a descartar signos de enfermedades orgánicas que pudieran ocasionar insomnio.

- Pruebas complementarias:

- Estudio polisomnográfico: En este estudio se registra durante toda la noche la actividad eléctrica cerebral, movimientos oculares, tono muscular, flujo de aire en cada respiración así como movimientos respiratorios de tórax y abdomen. Este estudio es la prueba complementaria más utilizada para el diagnóstico de los pacientes insomnes gracias a la riqueza de la información que aporta. Este registro será representado mediante un hipnograma.

- Test de latencia de sueño múltiple (*Multiple Sleep Latency Test, MSLT*): Consiste en 5 siestas realizadas en horario de vigilia y espaciadas por 2 horas entre cada una de ellas. Se medirán los tiempos de latencia (tiempo en quedarse dormido) y el tiempo de aparición de sueño REM.

- La actigrafía: Útil en casos de insomnio crónico y alteraciones del ritmo sueño-vigilia. Esta prueba consiste en colocarle un velocímetro en la muñeca al paciente de 2 a 14 días consecutivos. Los movimientos que realiza el paciente se procesan a través de un algoritmo matemático de manera que, se obtiene un registro sobre su actividad. Esta prueba por tanto, consiste en una prueba indirecta para medir la cantidad de sueño.



**Figura 1.** Actigrafía de paciente con insomnio donde se aprecian movimientos nocturnos similares a movimientos diurnos. Fuente: (Romero et al., 2005).

En cuanto a las causas más frecuentes que propician el insomnio encontramos (Salomé y Pareja, 2008):

- Mala higiene del sueño: La ausencia de horarios estables para acostarse y levantarse, tomar sustancias excitantes como refrescos de cola, café o té así como la abstinencia de sustancias depresoras del SNC que pueden provocar insomnio de rebote. Este tipo de hábitos pueden conllevar escasa propensión al sueño nocturno y llevar a somnolencia diurna debido a un debilitamiento del ciclo sueño-vigilia.
- Alteraciones psiquiátricas: La depresión, la ansiedad, la psicosis, así como la dependencia a sustancias de abuso, provocan en un alto porcentaje de veces casos de insomnio.
- Insomnio psicofisiológico: Consiste en un condicionamiento psicológico inverso, en el que desarrollamos una relación entre la habitación y la cama con la vigilia.
- Alteraciones cronobiológicas: Se tratan de asincronías del ciclo vigilia-sueño con el ciclo geofísico día/noche. Este tipo de asincronías van a implicar que el paciente no sea capaz de dormir cuando lo desee o cuando los hábitos normales de la sociedad y



horarios laborales lo requieren. Algunos ejemplos de alteraciones cronobiológicas son:

- Adelanto de fase: Se presenta un característico patrón de dormirse temprano y despertar precozmente. Esto se produce porque el periodo intrínseco del marcapasos circadiano se ve acortado con la edad. No se ven afectadas las horas totales de sueño, únicamente se detecta una posición adelantada del ciclo vigilia-sueño.
- Retraso de fase: Se trata de una dificultad severa de dormir a la hora convencional o deseada, provocándose también, dificultad para despertar a la hora prevista. Este retraso de fase suele implicar normalmente un acortamiento de las horas de sueño.
- Ritmo vigilia-sueño irregular: En este tipo de alteración, se dan periodos caóticos de sueño y vigilia durante día y noche. Normalmente la cantidad de sueño es normal, pero el hecho de que esté fragmentado a lo largo de las 24 horas provoca hipersomnias diurnas o insomnio.

### 2.3 CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO

El insomnio se trata de una enfermedad altamente prevalente y es el trastorno del sueño más frecuente encontrado en la población general (Díaz y Ruano, 2011). De esta constatación surge la necesidad de definir criterios operativos, utilizándose mayoritariamente dos: el DSM, actualmente por la 5ª revisión (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), la ICDS, actualmente por la 3ª edición (*International Classification of Sleep Disorders*) (Romero et al., 2005) y la CIE (*Clasificación internacional de enfermedades*) (Sarrais y De Castro, 2007).

Los criterios diagnósticos varían según las clasificaciones que se utilicen, aunque a efectos prácticos se puede clasificar según su etiología, su duración y el momento de la noche en que se produce (Próspero García et al., 2011) :

<p><b>· SEGÚN SU ETIOLOGÍA</b></p>	<p>-Insomnio primario: No está asociado a ningún otro cuadro clínico o no tiene un factor etiológico claramente identificable.</p> <p>-Insomnio comórbido: Aparece en consecuencia de otro(s) cuadro(s) clínico(s) o de una situación adaptativa.*</p>
<p><b>· EN FUNCIÓN DEL MOMENTO DE LA NOCHE EN QUE SE PRODUCE</b></p>	<p>-Insomnio de conciliación: Los pacientes refieren dificultades para iniciar el sueño.</p> <p>-Insomnio de mantenimiento: Los pacientes presentan dificultades para mantener el sueño, apareciendo frecuentes interrupciones.</p> <p>-Despertar precoz: El último despertar se produce dos horas antes de la hora habitual.</p>
<p><b>· EN FUNCIÓN DE SU DURACIÓN</b></p>	<p>-Insomnio de tipo transitorio: Duración inferior a una semana.</p> <p>-Insomnio agudo: De una a cuatro semanas. Se relaciona con factores estresantes.</p> <p>-Insomnio crónico: Dura cuatro semanas o más y puede deberse a causas intrínsecas del organismo.</p>

**Tabla 1** (Elaboración propia. Fuentes: Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009. Sarrais y De Castro, 2007. Próspero García et al., 2011. Díez et al., 2016)

\* La CIE, diferencia dentro del insomnio comórbido dos subgrupos: el insomnio orgánico, que es aquel relacionado con una enfermedad orgánica y el insomnio no orgánico, que está relacionado con una enfermedad mental (Sarrais y De Castro, 2007).

La DSM define el insomnio primario como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, así como no tener un sueño suficientemente reparador durante al menos 1 mes

y sin estar asociado a otros trastornos. Con esta definición, la DSM pretende englobar dentro del término "primario" tanto la etiología como la duración (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

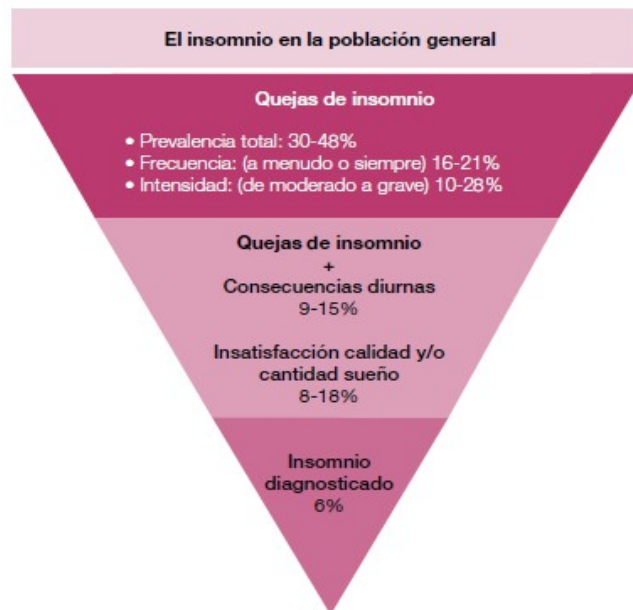
En contraposición, la ICSD define el término "insomnio psicofisiológico" que se centra en la etiología y la fisiopatología del insomnio primario. Se define como la dificultad condicionada para dormirse o la extrema dificultad para despertar, durante al menos un mes y derivada de alguna de las siguientes condiciones: ansiedad o excesiva preocupación por el sueño, dificultad para quedarse dormido al acostarse, pero no en otros momentos del día en los que no hay intención de dormirse, hiperactividad mental, excesiva tensión somática en la cama o mejoría del sueño fuera del dormitorio o entornos habituales (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

#### 2.4 PREVALENCIA DEL INSOMNIO

Las cifras de prevalencia del insomnio, realizadas en muestras de población general, varían mucho de unos estudios a otros (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009). Dependiendo de la definición de insomnio utilizada, los porcentajes varían enormemente desde un 5% hasta un 50% (Terán y Alonso, 2015).

Se han agrupado los estudios epidemiológicos en las tres categorías más utilizadas. En primer lugar, la que incluye las cifras de las manifestaciones clínicas del insomnio únicamente. Así en términos de población general, se concluye que aproximadamente el 30% sufre algunas de las manifestaciones clínicas del insomnio (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009). En cambio, esta cifra disminuye hasta el 10% aproximadamente, cuando además tenemos en cuenta las consecuencias diurnas del insomnio, siendo esta la segunda categoría (Terán y Alonso, 2015). La tercera categoría responde a los criterios diagnósticos del insomnio de acuerdo con clasificaciones como la DSM y la ICSD, por tanto, si la definición se basa en lo constatado en estas clasificaciones la prevalencia de las

personas con diagnóstico de insomnio se reduce al 6% (Figura 2).



**FIGURA 2.** Fuente: Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009.

Cabe destacar que entre los factores identificados que generan mayor prevalencia se encuentran el género femenino (con una prevalencia de 1,5:1 respecto al género masculino (Romero et al., 2005)), trastornos mentales, patologías médicas, abuso de sustancias y edad avanzada, alcanzando la prevalencia el 50% en mayores de 65 años (Díaz y Ruano, 2011). La mayor prevalencia del insomnio en la población femenina puede estar relacionada con la menopausia. El SWAN (*Study of Women's Health Across the Nation*) detalló que en una muestra multiétnica femenina de 12,603 mujeres el 38% de mujeres entre 40-55 años reportaron dificultades para dormir significativamente relacionadas con la menopausia (Blümel et al., 2012).

### 3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo será la realización de un análisis acerca de los tratamientos que son empleados para tratar de eliminar el insomnio. No enfocado únicamente en el tratamiento farmacológico de esta dolencia, si no haciendo

referencia también a las terapias no-farmacológicas, que son por norma general, las grandes olvidadas en lo concerniente a las intervenciones terapéuticas para pacientes insomnes.

#### **4. METODOLOGÍA**

Para llevar a cabo los objetivos de esta revisión, se han efectuado búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed y Google Scholar.

La estrategia de búsqueda se basó en utilizar un filtro a través del establecimiento de palabras clave tanto en castellano como en inglés, con la intención de encontrar la bibliografía más adecuada para la realización de este trabajo.

En las bases de datos las palabras que fueron utilizadas son: Insomnio, Insomnia, Sleep Disturbances, Melatonina, Pharmacological treatment of insomnia, Non pharmacological treatment of insomnia.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **5.1 TRATAMIENTO**

El insomnio es una de las afecciones más frecuentes en la población general. Puede provocar una intensa alteración del funcionamiento cotidiano (Lyford-Pyke et al., 2006) por tanto, se debe alcanzar un tratamiento individualizado que satisfaga las necesidades de cada paciente.

El tratamiento del insomnio debe ser etiológico y por tanto debe ir precedido de una correcta anamnesis. Esto es debido a que en muchas ocasiones el tratamiento del insomnio puede resolverse con relativa facilidad si la causa o factor desencadenante ha sido identificado en la historia clínica. Un ejemplo sería un insomnio secundario a un síndrome de piernas inquietas o a un síndrome de retraso de fase (Cañellas, 2016).

Debido a que la mayoría de los casos de insomnio son derivados de alguna enfermedad, la clave de su tratamiento está en resolver dicha causa (Sarrajs y De

Castro, 2007). Mientras tanto, el objetivo del tratamiento del insomnio consistirá en mejorar los síntomas, es decir, disminuir la latencia de sueño y mantener un sueño continuado y reparador durante 6-8 horas, mejorando la calidad de vida del paciente y previniendo alteraciones sociales (Llop y Clusa, 2009).

Actualmente las intervenciones disponibles para el manejo del insomnio son de dos tipos: farmacológicas y no-farmacológicas. El tratamiento farmacológico actúa sobre las variables biológicas, intentando establecer un sueño normal mediante modificaciones bioquímicas; mientras que las intervenciones no-farmacológicas actúan sobre el ámbito ambiental, sobre los hábitos y percepciones del paciente (Garzón et al., 2001).

#### ¿Tratamiento farmacológico o no-farmacológico como terapia inicial?

El criterio principal para la decisión sobre que tipo de tratamiento implementar como terapia inicial será la duración. Un insomnio agudo, que comunmente es consecuencia de algún factor externo no justifica, en principio, el uso de fármacos hipnóticos. Se mantiene, en este caso una conducta expectante y se recomiendan medidas de higiene del sueño y/o terapia cognitivo conductual (TCC). Sin embargo, pacientes con insomnio crónico deberán ser tratados con terapias farmacológicas (en monoterapia o asociadas) y no farmacológicas (Romero et al., 2005).

En casos de insomnio agudo secundario de un factor estresante circunstancial se considera, en general, atinado el tratamiento hipnótico transitorio (Salomé y Pareja, 2008).

#### 5.1.1 TRATAMIENTO NO-FARMACOLÓGICO

Las intervenciones no-farmacológicas son efectivas para inducir cambios fiables y duraderos en los hábitos de sueño de pacientes con insomnio crónico (López de Castro et al., 2011). La ausencia de efectos secundarios, su coste reducido, la participación activa del paciente a lo largo de todo el procedimiento y una menor presencia de recaídas hacen del tratamiento no farmacológico una de las mejores opciones para el abordaje terapéutico del insomnio (Diez et al., 2015).

La terapia no-farmacológica es una aplicación de la teoría y técnicas de la psicología cognoscitivo-conductual a los problemas del insomnio (Garzón et al., 2001). Estas técnicas se basan en el "modelo conceptual de las 3P". Este modelo considera al insomnio como resultado de una serie de factores conductuales y cognitivos. Estos factores serán: factores predisponentes, factores precipitantes y factores perpetuantes. Ciertas características genéticas pueden ser ejemplo de factores predisponentes al insomnio. Algunas situaciones como un contexto de estrés laboral o un suceso traumático, formarán parte de los factores que denominamos como factores precipitantes. El insomnio derivado de situaciones traumáticas o estresantes, desaparece una vez el individuo se ajusta a su nueva situación, pero en el caso de que, como respuesta a sus dificultades para dormir, el individuo desarrolle pensamientos negativos y/o una ansiedad anticipatoria al sueño, su caso podría cronificarse, siendo estos, ejemplos de factores perpetuantes (Cañellas, 2016).

Los tratamientos no farmacológicos incluyen: medidas de higiene del sueño, técnicas de relajación, técnicas de restricción del sueño, control del estímulo y terapia cognitiva. Se acostumbran a usar en combinación entre ellas o con algún fármaco de manera puntual. Todas estas técnicas se ven englobadas dentro del término "Terapia cognitivo conductual" y van dirigidas sobre el factor que predispone a la cronificación del insomnio (Llop y Clusa, 2009).

### TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL

La TCC es una intervención multimodal que incluye un componente terapéutico para abordar los factores psicológicos y cognitivos asociados (creencias, expectativas, aprehensiones y preocupaciones) y un componente más específico hacia los factores comportamentales (horarios irregulares, hábitos de sueño maladaptativos...) los cuales actúan cumpliendo un papel perpetuador del insomnio (Oviedo et al., 2016).

Por tanto, la terapia cognitivo-conductual va encaminada a cuidar cuatro aspectos (Romero et al., 2005):

1- Mejorar el comportamiento frente al sueño, guiando al paciente a través de las pautas de higiene del sueño.

2- Organizar el ritmo circadiano, incluyendo ritmo sueño-vigilia y exposición a luz.

3- Cambio de concepción sobre el sueño que permita reducir el grado de excitación del paciente en situaciones previas al sueño.

4- Organizar el sistema de alerta hacia la relajación mental y somática aplicando métodos para disminuir pensamientos acelerados y despertamientos.

El empleo de la TCC es de elección, generalmente asociada a la administración de fármacos hipnóticos, en el tratamiento del insomnio crónico. Ha demostrado su efectividad para mejorar tanto la eficiencia como la continuidad del sueño, dándose respuesta en el 70-80% de los pacientes, con un 40% de remisiones post-tratamiento (García y Navarro, 2016). Sin embargo la TCC, en algunos pacientes, no ha logrado la normalización de todos los parámetros del sueño consiguiendo únicamente limitadas mejorías (Martínez et al., 2016)

#### 5.1.1.1 MEDIDAS DE HIGIENE DEL SUEÑO

La mala higiene del sueño es una de las principales causas de insomnio primario. Sin embargo, no existen pruebas suficientes que apoyen el uso de la educación en higiene del sueño en monoterapia. Algunos estudios comprobaron que una buena higiene del sueño era menos común en pacientes con problemas de insomnio. Por tanto es un buen lugar para iniciar el tratamiento a fin de evitar malos hábitos (Petit et al., 2003). Estas medidas se incorporan a la mayoría de los tratamientos ya que su impacto sobre el sueño como terapia única es mínimo (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

La higiene del sueño estudia, entre otros aspectos, el efecto que ejercen determinados factores ambientales (luz, ruido, temperatura, etc) y factores relacionados con la salud



(nutrición, actividad física, etc) sobre el sueño. Se sabe, por ejemplo, que la exposición al ruido o a temperaturas extremas provocan efectos adversos sobre la estructura del sueño. Así como también afectan el tipo de nutrición y el consumo de ciertas sustancias como nicotina, alcohol, cafeína, etc (Sierra et al., 2002).

Por tanto, las medidas en higiene del sueño dirigen su objetivo hacia la supresión de hábitos erróneos y sustitución por otros de mayor valor adaptativo (Macías et al., 2004). A continuación, se repasan los 10 puntos básicos de las medidas a indicar a los pacientes (Figura 3):

- Higiene del sueño**
- 
1. Procurar acostarse y levantarse siempre a la misma hora
  2. Dormir un número fijo de horas de forma regular
  3. Habitación en condiciones óptimas (sin ruido ni luz, temperatura de 20°)
  4. Ejercicio físico regular evitándolo poco antes de acostarse
  5. Evitar las cenas copiosas, los estimulantes y el alcohol
  6. Un baño caliente antes de acostarse es conveniente, lo mismo que un vaso de leche templada
  7. Dormir con prendas cómodas
  8. Utilizar la cama sólo para dormir (evitar ver la TV, leer, comer, oír la radio)
  9. No dormir durante el día
  10. No permanecer en la cama si no se duerme, encender la luz y hacer algo diferente
- 

**Figura 3.** Fuente: Libro de Farmacología Clínica y Terapéutica Médica. (Macías et al., 2004).

#### 5.1.1.2 TÉCNICAS DE RELAJACIÓN

El objetivo de las técnicas de relajación es disminuir la excitación psico-fisiológica para favorecer el sueño (López de Castro et al., 2011). Hay muchas terapias de relajación que los pacientes pueden utilizar para mejorar su sueño. Algunos como la relajación muscular progresiva y el entrenamiento autógeno, intentan disminuir la excitación

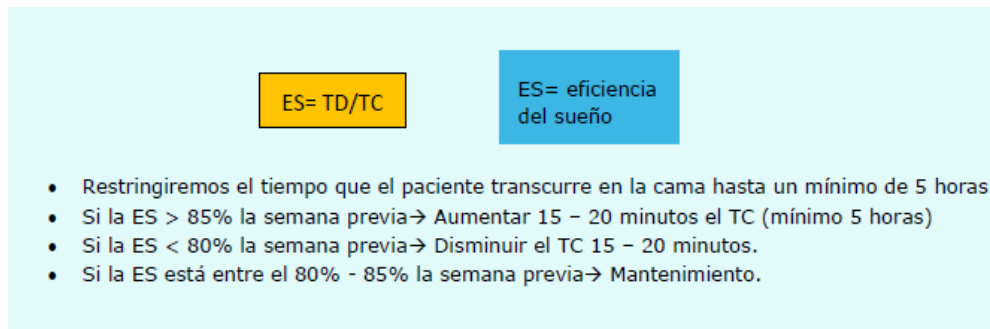
somática. Otras como el entrenamiento con imágenes y la meditación tratan de disminuir la excitación cognitiva. La mayoría de estas terapias de relajación pueden ser autoadministradas por el paciente (Petit et al., 2003).

La elección del tipo de relajación dependerá del síntoma más relevante asociado al insomnio del paciente, siendo mejor usar técnicas de relajación muscular en casos de sobreexcitación psicofisiológica. La relajación en imaginación será más adecuada en casos de sobreexcitación cognoscitiva (Garzón et al., 2001).

#### 5.1.1.3 TÉCNICA DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO

Mediante esta técnica, como su propio nombre indica, se restringe el tiempo que el paciente puede pasar en la cama durante el periodo nocturno. El objetivo de esta técnica será aumentar la presión de sueño a la hora de dormir. Se genera una pequeña privación del sueño que resulta en una disminución del tiempo de latencia del sueño (Cañellas, 2016). El razonamiento que fundamenta esta práctica es la creencia de que un tiempo excesivo en la cama provoca la aparición de un sueño fragmentado y parece ser un factor perpetuante del insomnio (Petit et al., 2003).

Previa a la aplicación de esta técnica se evalúa, a partir de un diario del sueño, el tiempo que el paciente pasa en la cama y cuántas horas son de sueño real. Luego se restringe el tiempo que el paciente puede pasar en la cama al tiempo de sueño real para luego ir incrementándolo progresivamente hasta lograr una duración óptima del sueño. La eficiencia del sueño (ES) inicial y posterior se puede estimar dividiendo el tiempo total de sueño (TD= Tiempo Dormido) entre el tiempo en la cama (TC= Tiempo Consciente) y multiplicándolo por 100 (Figura 4) (Garzón et al., 2001).



**Figura 4.** Cálculo de la Eficiencia del Sueño y posibles actuaciones. Fuente: (Diez et al., 2015)

El objetivo será la búsqueda de una eficiencia superior al 85% (Garzón et al., 2001).

Esta técnica debe ser utilizada con precaución en personas que deben conducir o manejar maquinaria peligrosa. Además estaría contraindicada en pacientes con trastorno bipolar, esto es debido a que una privación del sueño podría desencadenar episodios de manía en este tipo de pacientes (Cañellas, 2016).

#### 5.1.1.4 TERAPIA CONTROL DE ESTÍMULOS

La terapia de control de estímulos se trata de uno de los tratamientos no-farmacológicos más efectivos (Romero et al., 2005). Esta técnica se basa en la premisa de que el insomnio es finalmente el resultado de la asociación de la cama y el dormitorio con actividades incompatibles con el sueño como ver la televisión, usar dispositivos electrónicos, etc. De acuerdo con este paradigma, para los pacientes insomnes, los estímulos como la cama o la habitación dejan de asociarse con el sueño o el descanso (Cañellas, 2016). Para conseguir una estrecha relación cama-sueño y disminuir el componente perpetuante del insomnio se instruye a los pacientes para que se adhieran a las siguientes normas (Salomé y Pareja, 2008):

- 1- Ir a dormir únicamente ante sensación de somnolencia.
- 2- El uso de la cama queda restringido únicamente para dormir y actividades sexuales.

3- Si tras 15 minutos no se alcanza el sueño, salir de la cama y realizar alguna actividad relajante. Debe repetirse este paso tantas veces como sea necesario.

4- Levantarse siempre a la misma hora.

5- No realizar siestas.

Esta técnica, junto con la terapia de restricción del sueño forman la combinación de técnicas conductuales, que con mayor frecuencia, se incluyen dentro de la denominada TCC para el insomnio (Cañellas, 2016).

#### 5.1.1.5 TERAPIA COGNITIVA

Se trata de una terapia basada en la detección y reemplazo de pensamientos distorsionados, desadaptativos o irracionales en relación al sueño (Diez et al., 2016).

Los pacientes presentan pensamientos y creencias erróneas sobre el sueño que aumentan la ansiedad y preocupación. Estos pacientes tienden a hacer predicciones catastróficas sobre las consecuencias tanto nocturnas como diurnas de dormir mal y sobre su vida en general (Cañellas, 2016). Para interrumpir este círculo, la terapia cognitiva intenta romper la cadena catastrófica de pensamientos, proporcionando herramientas, generando alternativas y revalidando la realidad (Romero et al., 2005).

Una vez son identificados esos pensamientos o creencias erróneos en lo concerniente al sueño, se inicia la reestructuración cognitiva en la que el terapeuta, junto con el paciente, revisa estas creencias y ofrece alternativas utilizadas para reducir la ansiedad (Cañellas, 2016). Con esta reestructuración cognitiva se busca (Oviedo et al., 2016):

- Mantener expectativas realistas.
- No culpabilizar al insomnio.
- No sobrevalorar el sueño.
- Evitar ideas catastróficas tras escaso sueño.
- Tolerancia ante el insomnio.

De las técnicas expuestas anteriormente, se intuye que no existe un tratamiento ideal y único para el paciente insomne por lo que será tarea del clínico diseñar un "traje a medida" para cada paciente apoyándose en los conocimientos teóricos y en la práctica diaria (Romero et al., 2005).

### 5.1.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico es una medida coadyuvante dentro del modelo de tratamiento integral del insomnio. Para el establecimiento de una terapia farmacológica se deben tener en cuenta tanto la duración como el tipo de insomnio. La selección de fármacos destinados al insomnio estará influida por diversos factores como: síntomas, objetivos del tratamiento, efectos secundarios, respuesta a tratamientos pasados, costes del tratamiento, preferencias del paciente, condiciones de comorbilidad, interacciones y contraindicaciones (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009). Por tanto, una vez se ha establecido la necesidad de administrar un hipnótico, hay que decidir cuál es el más indicado para el caso particular del paciente y cuál es la pauta de administración adecuada (Brugger et al., 1988), siendo fundamental considerar siempre la relación beneficio/riesgo de los fármacos empleados, considerando su eficacia, tolerancia, síndrome de retirada y la idiosincrasia de cada paciente (Álamo, 2016)

El tratamiento farmacológico del insomnio debe asociarse a intervenciones cognitivo-conductuales (TCC). Los fármacos con fines hipnóticos solo serán recomendados en casos de requerir una respuesta inmediata a los síntomas, casos de insomnio severo con importantes trastornos, cuando las medidas no-farmacológicas no son efectivas o cuando el insomnio persiste después del tratamiento de la causa médica subyacente (López de Castro et al. 2011).

En general, se recomienda no utilizar un fármaco durante más de 3 semanas. Las recomendaciones actuales, coinciden en destacar que los hipnóticos son eficaces en

insomnio de corta duración. Sin embargo los datos que apoyan su uso en insomnio crónico son escasos (Llop y Clusa, 2009). Debido a esto, se recomienda su uso en monoterapia, en la menor dosis posibles y durante periodos cortos o intermitentes (López de Castro et al., 2011).

Diferentes medicamentos son usados para el tratamiento del insomnio, desde sustancias naturales hasta fármacos de diferentes tipos. Con fines prácticos, los agruparemos de la siguiente manera (Contreras, 2013):

- Hipnóticos: Benzodiazepinas (hipnóticos de segunda generación) y agonistas de receptores benzodiazepínicos, los fármacos Z (hipnóticos de tercera generación). Los hipnóticos de primera generación se encuentran contraindicados en la actualidad porque no inducen un sueño fisiológico, generan gran dependencia y tolerancia y las sobredosis de estos fármacos pueden ser letales. A este grupo de hipnóticos de primera generación pertenecen los barbitúricos, por ejemplo (Macías et al., 2004).

- Antidepresivos.

- Antihistamínicos.

- Melatonina y agonistas de los receptores de la melatonina.

- Fitoterapia.

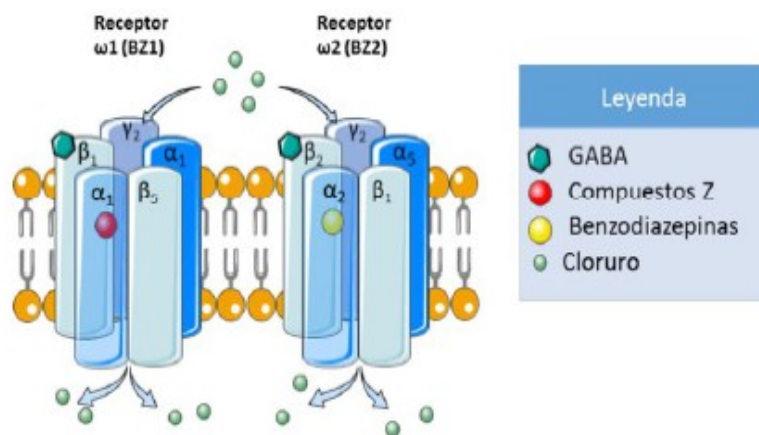
#### 5.1.2.1 BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) que actúan como agonistas no selectivos del receptor del ácido gammaaminobutírico A (GABA-A). Poseen acciones hipnóticas, ansiolíticas, miorrelajantes y antiepilépticas (López de Castro et al., 2011).

Las benzodiazepinas producen su efecto mediante la unión con unos receptores específicos (Figura 5) que forman parte de un complejo supramolecular de carácter proteico incluido en la membrana de numerosas neuronas. El conjunto está constituido

por tres subunidades: la receptora de las benzodiazepinas (subunidad omega), la receptora para el GABA y un canal iónico para el cloro que está regulado directamente por la unidad receptora del GABA (Brugger et al., 1988).

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas consiste en actuar como moduladores alostéricos mediante la unión a las subunidades omega (Escobar et al., 2001), de forma que las unidades proteicas receptoras del GABA y las receptoras de las benzodiazepinas tienen una acción cooperativa, de manera que la unión de las benzodiazepinas con sus receptores incrementa la fijación del GABA sobre los suyos por un aumento de afinidad. El GABA permite la apertura del canal iónico para el cloro produciéndose una hiperpolarización. Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura de estos canales de cloro sin aumentar el tiempo total de apertura, lo que permite la coexistencia de un mayor número de canales abiertos simultáneamente. Otros hipnóticos como los barbitúricos actúan directamente sobre el canal iónico aumentando, por tanto, el tiempo de apertura del mismo. Esta diferencia permite explicar la distinta intensidad de los efectos (con las benzodiazepinas nunca se producen comas mortales) y la mayor facilidad de los barbitúricos de generar tolerancia y dependencia (Brugger et al., 1988).



**Figura 5.** Conformación estructural del receptor GABA-A. Fuente: (Chávez et al., 2017).

El criterio de selección para la benzodiazepina adecuada en cada caso particular se basará en su tiempo de vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ), tomando en cuenta que aquellos de vida media corta son inductores del sueño y los de vida intermedia están indicados

en el insomnio intermedio o tardío (Salin-Pascual, 2006).

Por tanto, en función del tiempo de vida media plasmática las benzodiazepinas se pueden clasificar en (Chávez et al., 2017):

- Benzodiazepinas de acción corta: con una  $t_{1/2}$  de menos de 6 horas, como por ejemplo triazolam y midazolam.
- Benzodiazepinas de acción intermedia: cuyo tiempo de vida media oscila entre 6 y 24 horas, por ejemplo alprazolam.
- Benzodiazepinas de acción larga: con un tiempo de vida media de más de 24 horas como el Diazepam o Clonazepam.

Su uso se asocia con una disminución en la latencia del sueño, una disminución en el número de despertares nocturnos y un aumento de la duración y calidad del sueño (Llop y Clusa, 2009). Sin embargo, estos hipnóticos tienden a alterar la arquitectura del sueño, disminuyendo el sueño de ondas lentas (sueño profundo) y el sueño REM a largo plazo (Chávez et al., 2017). Es este, uno de los motivos por los que se desaconseja el uso prolongado de estos fármacos.

Otro de los motivos por los que se desaconseja el uso prolongado de las benzodiazepinas, es la dependencia. Por tanto, se debe tener especial cautela antes de su prescripción que el paciente no tenga historias de dependencia y abuso de sustancias y además su retirada debe realizarse de forma gradual para evitar efectos de rebote o síndrome de abstinencia (Álamo, 2016). El riesgo de dependencia a estos fármacos se ve aumentado en tratamientos prolongados, tratamientos a dosis altas y tratamientos con benzodiazepinas de vida media corta y elevada potencia ansiolítica (López de Castro et al., 2011).

Además de la dependencia, las benzodiazepinas pueden causar desinhibición o comportamiento agresivo y facilitar la aparición de delirio. El deterioro de la memoria y la cognición relacionado con el empleo a corto plazo de las benzodiazepinas ha sido documentado desde hace años. A largo plazo, diversos estudios con una muestra



poblacional muy amplia, recogen que el uso prolongado de benzodiazepinas se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer demencias o deterioro cognitivo (Álamo, 2016).

Otros efectos indeseables de las benzodiazepinas son: somnolencia diurna, fatiga, sedación, disartria, tolerancia, síndrome de abstinencia e insomnio de rebote. Este último fue descrito por Kales como: "Un empeoramiento marcado del insomnio luego de haber suspendido abruptamente el consumo de ciertas benzodiazepinas" (Escobar et al., 2001).

Por otra parte, muchas benzodiazepinas sufren metabolización hepática por la isoenzima 3A4 de la Citocromo P450, lo que facilita las interacciones medicamentosas (Álamo, 2016). Una de las interacciones reseñables de las benzodiazepinas es la interacción farmacológica con el alcohol. Aunque las interacciones con esta sustancia son generalmente aditivas, a veces la combinación es impredecible y sus resultados desastrosos. Básicamente es imposible ingerir una dosis letal de una benzodiazepina sola, pero cuando se mezcla con alcohol son frecuentes las consecuencias graves (Dominguez y Goldstein, 1985).

Las contraindicaciones para el uso de las benzodiazepinas no son escasas. Su uso se encuentra contraindicado en síndromes de apnea del sueño, ya que prolongan la duración de las apneas y aumentan su frecuencia (Sarrais y De Castro, 2007). Deben evitarse en el embarazo. La prescripción de Diazepam a las mujeres embarazadas se ha asociado con una tasa de crecimiento de fisura de labio y paladar hendido en el recién nacido (Domínguez y Goldstein, 1985). Otras de las contraindicaciones serán en lactancia, personas con tendencias suicidas y de adicción, además de algunas contraindicaciones relativas como son la insuficiencia hepática, renal y pulmonar (Escobar et al., 2001).

A continuación en la tabla 2, se representarán las principales benzodiazepinas y sus características farmacocinéticas.

Nombre Genérico	Dosis (mg/día)	Vida Media (horas)	Inicio de acción
Triazolam	0,125 – 0,25	2 – 6	Rápida
Midazolam	7,5 – 15	2 – 6	Rápida
Lorazepam	1 – 7,5	12	Intermedia
Temazepam	7,5 – 30	9	Lenta
Oxazepam	15 – 30	8	Intermedia
Alprazolam	0,75 – 1,5	11	Intermedia
Clonazepam	0,5 – 2	30 – 40	Intermedia
Diazepam	5 – 15	24 – 48	Rápida

**TABLA 2.** Características farmacocinéticas de las principales benzodiazepinas. Elaboración propia. Fuente: (Chávez et al., 2017).

#### 5.1.2.2 AGONISTAS DE RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS (COMPUESTOS Z)

La búsqueda de nuevos fármacos igualmente efectivos que las benzodiazepinas pero con menos efectos colaterales, encaminó el desarrollo de una nueva generación de hipnóticos denominados compuestos Z. No obstante, con el auge de su uso a nivel mundial incrementaron los reportes de efectos adversos, llevando a la restricción de su uso, prescripción y disposición (Chávez et al., 2017). Los hipnóticos no benzodiazepínicos no presentan relación química en cuanto a estructura con las benzodiazepinas, pero su acción farmacológica es similar. Son capaces de actuar como hipnóticos pero no como miorrelajantes, ansiolíticos ni antiepilépticos (López de Castro et al., 2011). Los buenos resultados que están mostrando tanto en eficacia como en tolerancia han hecho que estén siendo indicados como hipnóticos de primera elección, sobre todo en los casos de insomnio agudo, pues en los insomnios crónicos graves, no presentan tanta eficacia (Sarrajs y De Castro, 2007).

Estos fármacos respetan la estructura del sueño. No suelen provocar insomnio de rebote ni síndrome de retirada aunque pueden producir somnolencia diurna (Sarrajs y

De Castro, 2007). Además de lo anteriormente mencionado, tienen un escaso efecto sobre la memoria y rendimiento intelectual y psicomotor y no parecen empeorar la función respiratoria en la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), ni la frecuencia y duración de las apneas en SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño) (Salomé y Pareja, 2008).

En un sentido amplio, los compuestos Z se caracterizan por ser absorbidos rápidamente y por tener una vida media plasmática corta, lo que las hace ideales para reducir la latencia del sueño y disminuir los efectos residuales (Chávez et al., 2017).

Los principales fármacos que componen esta familia son (tabla 3): Zolpidem, Zoplicona, Zaleplón y el más reciente integrante del grupo, la Eszoplicona (enantiómero activo de la zoplicona) Actualmente, ni Zaleplón ni Eszoplicona están comercializados en España, la FDA aprobó su comercialización en EEUU (Chávez et al., 2017).

Nombre Genérico	Dosis (mg/día)	Vida Media (horas)	Inicio de Acción
Zaleplón	5 – 20	1	Rápido
Zolpidem	5 – 10	2,5 - 2,6	Rápido
Zoplicona	3,75 – 7,5	3,5 – 6	Rápido
Eszoplicona	1 – 3	6	Rápido

**TABLA 3.** Características farmacocinéticas de los compuestos Z. Elaboración propia. Fuente: (Chávez et al., 2017).

Los resultados de efectividad dependen de las características de cada fármaco. El Zaleplón, tal y como se indica en la tabla 3, se absorbe y elimina de forma más rápida, esto hace que se disminuya la latencia del sueño y no se aumente la duración del mismo. Sin embargo, si se trata de la efectividad para los resultados de duración y calidad del sueño se sostiene que es mayor con Zolpidem que con Zaleplón. En cuanto al insomnio de rebote, los resultados parecen ser favorables al Zaleplón. Por tanto, la respuesta a cuál de estos fármacos es "el mejor hipnótico" dependerá de que aspectos del sueño son problemáticos para cada paciente: no conseguir dormirse o tener varios

despertares (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

Para la Zopiclona, se aconseja cautela en casos de pacientes con historia de abuso de alcohol y/o fármacos ya que fue reconocida como un sustituto potencial del alcohol en las personas adictas al mismo, incluso con dosis diarias estándar (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

Algunos estudios han mostrado que la Eszopiclona puede ser de alta eficacia en el manejo del insomnio asociado a cuadros de depresión o de ansiedad generalizada, especialmente si se administra de forma conjunta con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina como fluoxetina o escitalopram (Contreras, 2013)

Estas nuevas sustancias reemplazaron al Triazolam, hipnótico más usado durante los 70 y 80 como de primera elección en pacientes (Tabla 4) (Escobar et al., 2001).

	Triazolam	Zolpidem	Zopiclona	Zaleplon
Efectos 2os.	+++	+	++	+
Abstinencia	++	-	+	-
Dependencia	+++	-	+	-
Tolerancia	+++	-	+	-
Insomnio de rebote	++	-	+	-
Somnolencia diurna	++	-	+	-
Apareció en	1960	1980	1980	1998
Depresión respiratoria	+	-	-	-
Potencial suicida	+	-	-	-
Alteraciones de memoria	+	-	-	-
Aprobado por la FDA	si	si	no	si
Vida Media	2,1 a 6 h	1.5 a 2.4 h	3 a 5 h	1 h
Efectos psicomotores	+	-	-	-
Efectos miorelajantes	+	-	-	-
Despertares nocturnos	si	no	no	si
TTS	normal	normal	normal	menor
Depresión	+	-	-	-

**TABLA 4.** Tabla comparativa entre Triazolam y compuestos Z. Fuente: (Escobar et a 2001).

Los efectos adversos encontrados para los hipnóticos no benzodiazepínicos son: somnolencia diurna, vértigo, fatiga, dolor de cabeza alucinaciones, náuseas,

desorientación y confusión, ansiedad o crisis de pánico, debilidad, temblor, palpitaciones y taquicardia.

### 5.1.2.3 ANTIDEPRESIVOS

Algunos antidepresivos con acción hipnótica y sedativa pueden ser una segunda línea para el tratamiento del insomnio, particularmente en el caso de aquellos pacientes insomnes crónicos y depresivos (Chávez et al., 2017). El uso de antidepresivos para el tratamiento del insomnio está bastante extendido, pero se puede considerar "off label" ya que ninguno está autorizado para el insomnio. Una declaración de consenso de la *British Association of Psychopharmacology (BAP)* destacó que las dosis bajas (subterapéuticas de la depresión) de los tricíclicos sedantes, particularmente la amitriptilina y doxepina se han utilizado durante décadas para tratar el insomnio (Everitt et al., 2018).

Tendrían un efecto más beneficioso para el insomnio de mantenimiento o de despertar precoz, aunque existen escasos estudios que apoyen su verdadera eficacia. Sus principales efectos adversos son el aumento de peso, aumento de ideación suicida, toxicidad cardíaca e hipotensión ortostática. Menos frecuentemente podrían provocar una exacerbación de un síndrome de piernas inquietas o provocar trastornos conductuales del sueño REM (Contreras, 2013).

Los antidepresivos poseen un bajo potencial de abuso y dependencia (Hajack et al., 2001). Por tanto, pueden considerarse para pacientes con antecedentes de uso indebido de sustancias u otras contraindicaciones para el uso de una sustancia controlada. Estos agentes pueden mejorar el sueño en pacientes con depresión comórbida y pueden tener efectos promotores del sueño en personas con insomnio primario (Morin y Benca, 2012).

Un ejemplo de antidepresivo utilizado para pacientes insomnes es el caso de la trazodona (fármaco indicado en estados mixtos de depresión y ansiedad con, o sin insomnio secundario) que se emplea por sus propiedades antihistamínicas y su

capacidad de bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y  $\alpha$ 1-adrenérgicos, ya que el bloqueo histamínico y de los receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos induce la aparición del sueño. Su empleo como hipnótico en pacientes no deprimidos debe valorarse ya que su relación beneficio/riesgo es relativamente más desfavorable que la de los hipnóticos convencionales (Álamo, 2016). El principal inconveniente para su uso son sus potenciales efectos adversos como arritmias cardíacas, priapismo, aumento de peso e inestabilidad (Contreras, 2013).

Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, doxepina y trimipramina. Su mecanismo de acción lo ejercen a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina y por un bloqueo de receptores para la histamina y acetilcolina. Estos fármacos aumentan el sueño en fase N2 del sueño No REM, aunque disminuyen el sueño REM (Contreras, 2013). Destaca la Doxepina que, a dosis de 3 y 6 mg ha sido recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento del insomnio. A estas dosis, la doxepina respecto al placebo, no produce efectos adversos importantes salvo cefaleas y somnolencia, y mejora de forma ligera la duración y mantenimiento del mismo aunque no disminuye el tiempo de latencia (Álamo, 2016).

En los estudios con Doxepina se obtienen resultados de mejoría clínica para las primeras noches de utilización; pero no hay diferencias significativas cuando se llega a la cuarta semana de tratamiento (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

De igual manera, la mirtazapina es un antidepresivo sedativo que bloquea fuertemente los receptores H<sub>1</sub>, así como los 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Su vida media relativamente larga (20-40 horas) puede provocar sedación diurna. Su uso podría justificarse en el tratamiento de la depresión en los pacientes que tienen síntomas de insomnio y pueden beneficiarse del aumento de peso que produce. Se recomienda en pacientes depresivos con síntomas de insomnio a dosis bajas ya que, a dosis altas antidepresivas la estimulación noradrenérgica podría contrarrestar el efecto sedante (Álamo, 2016).

Por otra parte y debido a la importancia de sus efectos adversos, la utilización de antidepresivos como agentes inductores del sueño, en ausencia de síntomas

depresivos continúa siendo fuente de controversia. Teniendo en cuenta su potencial toxicidad, se aconseja reservarlos solo para su indicación más específica, la depresión (Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009).

En circunstancias muy específicas fármacos antipsicóticos como la quetiapina, olanzapina y risperidona, pueden ser prescritos como medicación "off-label" para inducción y mantenimiento del sueño. No obstante, debe tenerse en cuenta el potencial riesgo de muerte súbita en ancianos. En casos de quetiapina, incluso a bajas dosis, no se recomienda, ya que se han observado efectos adversos como aumento de peso y de triglicéridos, así como aumento de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño (Álamo, 2016).

#### 5.1.2.4 ANTIHISTAMÍNICOS

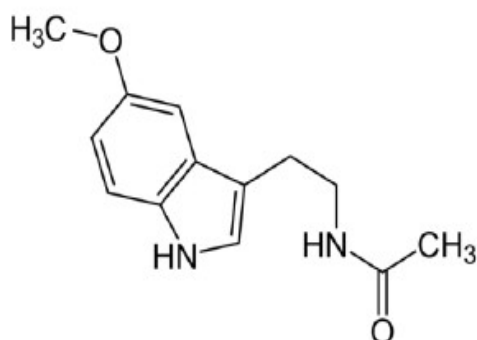
Actualmente se conocen tres tipos de receptores histaminérgicos: H1, H2 y H3. En el SNC, la histamina actúa como un neurotransmisor excitador al unirse al receptor H1 (Chávez et al., 2017). Los antihistamínicos más usados como inductores del sueño son difenhidramina y succinato de doxilamina, que a menudo se combinan con medicamentos para aliviar el dolor como el ibuprofeno y el paracetamol (Morin y Benca, 2012).

Pueden tener un papel en el tratamiento del insomnio a corto plazo en adultos jóvenes, aunque se desarrolla tolerancia rápidamente. Su uso en adultos jóvenes se justifica debido a sus efectos secundarios, ya que predisponen a cuadros delirantes, efectos cognitivos, retención urinaria y estreñimiento entre otros efectos anticolinérgicos, por lo que se desaconseja en la población geriátrica (Álamo, 2016).

### 5.1.2.5 MELATONINA Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELATONINA

La melatonina es una neurohormona secretada principalmente por la glándula pineal durante la noche, que desempeña un papel crítico en la sincronización del sistema circadiano, entre los que destaca el ritmo vigilia/sueño (Álamo, 2016). Por tanto, la producción de melatonina por la glándula pineal es circadiana, siendo su concentración cada vez más elevada cuando está anocheciendo, y cada vez menor cuando está amaneciendo. Esto explica su influencia cronobiótica en la actividad del organismo, incluidos los ritmos endocrinos y no endocrinos (Aguilar, 2018).

La melatonina endógena se sintetiza a partir de triptófano a través de 5-hidroxitriptamina. Se considera una indolamina desde el punto de vista químico porque la molécula tiene un anillo indólico sustituido con un grupo amino (Figura 6) (Aguilar, 2018).



**FIGURA 6.** Estructura química de la Melatonina. Fuente: (Aguilar, 2018).

Se trata de una hormona fácilmente sintetizable y administrable vía oral, lo que ha propiciado el interés para usarla en el insomnio. Además, el hecho de que su producción se reduzca con la edad en una relación inversamente proporcional a la frecuencia de mala calidad de sueño, ha reforzado la idea de que su déficit es, al menos en parte, responsable de este tipo de trastornos. Por tanto, en esta línea de pensamiento, remontar el déficit que se va instalando a medida que transcurren los años sería un modo natural de reestablecer la integridad del sueño, que se va



perdiendo con la edad (Poza et al., 2018).

La melatonina ha demostrado inducir el sueño al atenuar los impulsos promotores del despertar en el núcleo supraquiasmático, sin embargo, su eficacia es debatible. Algunos estudios afirman que la melatonina presenta eficacia al reducir la latencia e incrementar el tiempo de sueño, mientras otros estudios no encuentran diferencias significativas al compararla con el placebo (Chávez et al., 2017). De ahí que el uso de la melatonina como hipnótico está limitado a alteraciones del ritmo circadiano, en casos de ancianos con insuficiencia de la glándula pineal y en personas ciegas sin percepción de la luz (Macías et al., 2004). Su uso parece tener evidencia además, en el insomnio tipo jet-lag en personas que cruzan varias zonas horarias en sus viajes (Muñoz, 2019).

Existe un medicamento con 2 mg de melatonina de liberación prolongada, con la indicación autorizada de tratamiento en monoterapia, a corto plazo. Por lo demás, en España está comercializado como suplemento dietético para la reducción de la latencia del sueño (Muñoz, 2019).

El ritmo cronobiológico de la melatonina en el organismo humano se debe, en gran medida a que la luz, es el principal factor que regula su secreción. El efecto de la luz produce una inhibición en la secreción de melatonina, así como su ausencia aumentará la producción de la neurohormona. De esta manera, los altos niveles de melatonina en sangre informan a los órganos y tejidos que es de noche y ayudan a organizar los ritmos homeostáticos (Poza et al., 2018).

La melatonina y sus análogos se unen a los receptores melatoninérgicos (MT1, MT2 y MT3) expresados en el SNC, en el hipocampo, la sustancia negra y el área tegmental ventral (Gaitán y Rondón, 2015).

El interés por explotar la farmacología de la melatonina para obtener beneficios terapéuticos en el área del sueño y trastornos del ritmo circadiano, culminó con la aprobación en 2005 por parte de la *Food and Drug Administration* del Ramelteón, aunque aún no se ha dado su aprobación en España (Aguilar, 2018).

El Ramelteón se trata de un potente agonista de alta afinidad por los receptores melatoninérgicos MT-1 y MT-2 y posee una vida media superior a la de la melatonina

(Chávez et al., 2017). Muestra una afinidad de unión de cuatro a seis veces mayor para dichos receptores que la melatonina. El receptor MT-1 es el encargado de la conciliación del sueño y el MT-2 del mantenimiento del mismo. Se ha demostrado que la afinidad del Ramelteón es mayor para el MT-1 que para el receptor MT-2, hecho del que se dedujo que el fármaco se dirige más específicamente al inicio del sueño. El Ramelteón posee una afinidad prácticamente despreciable hacia los receptores MT-3, pero también por otros receptores del cerebro, incluidos los receptores de opiáceos, dopamina, benzodiazepina y serotonina, lo que puede explicar la falta de efectos adversos significativos. Siendo los efectos adversos notificados con más frecuencia: somnolencia, fatiga y mareos. Se demostró además que el Ramelteón no tiene potencial de abuso o dependencia (Aguilar, 2018).

Otro agonista de los receptores de la melatonina es la Agomelatina. La agomelatina es un fármaco que presenta un efecto antidepresivo melatoninérgico y antagonista 5-HT<sub>2C</sub>. Se trata del único antidepresivo conocido con efecto beneficioso sobre el sistema circadiano a través de la resincronización de los patrones de ritmos circadianos alterados. Las mejorías de las quejas asociadas al ritmo sueño-vigilia de los pacientes deprimidos se mejoran sin sedación diurna y presenta un perfil de tolerabilidad general excelente. El perfil antidepresivo de la agomelatina asociado con su efecto terapéutico sobre los ritmos circadianos, concretamente sobre la cantidad y estructura del sueño, y su ausencia de efectos sedativos diurnos, representa un avance selectivo tanto en el tratamiento de la depresión como en el tratamiento de las alteraciones cronobiológicas del sueño (Caballero, 2009).

#### 5.1.2.6 FITOTERAPIA

Los tratamientos "naturales" tienen una gran aceptación entre los insomnes, al menos como primera medida terapéutica (Salomé y Pareja, 2008). La utilización de plantas medicinales en el insomnio puede constituir una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de este trastorno ya que muchas de ellas poseen propiedades

hipnóticas y tranquilizantes, con la ventaja adicional de que no alteran la estructura del sueño y ayudan al individuo a recuperarlo de forma adecuada. Existen datos que avalan el efecto hipnótico ligero de dichas plantas, si bien, en general, el mecanismo de acción no es del todo conocido (Villaescusa y Martín, 2016). Estos remedios, combinados con orientación psicológica en caso necesario, pueden ayudar a conciliar el sueño de una forma más natural (Betancourt et al., 2012).

Los productos más empleados comúnmente son:

- Valeriana: Proveniente de la planta perenne nativa de Europa y Asia (*Valeriana officinalis*). Su mecanismo de acción aún no está claro, aunque se ha propuesto su acción como posible agonista gabaérgico (Chávez et al., 2017). La composición química de la valeriana es muy variable, presenta muchos componentes activos como iridoides, aceites esenciales, aminoácidos libres y trazas de alcaloides piridínicos. En lo concerniente a su actividad farmacológica, la valeriana induce el sueño y mejora su calidad, reduce la frecuencia de los despertares nocturnos así como la actividad motora en estos periodos. Sin embargo, la considerable variación en la composición y el contenido de la valeriana plantea serios problemas a la hora de su estandarización. Se ha estudiado su uso en combinación con otras plantas como el lúpulo o la kava, demostrándose que la administración concomitante potencia los efectos ansiolíticos e inductores del sueño. Está indicada como alternativa suave o sustituta de sedantes como las benzodiazepinas y en procesos de deshabitación a ellas (Villaescusa y Martín, 2016).

- Sumidad de Pasiflora: (*Passiflora incarnata*). La pasiflora presenta una composición química muy rica y variada. Contiene flavonoides, derivados piránicos, heterósidos cianogénicos, alcaloides indólicos... La actividad farmacológica del extracto de pasiflora consiste en una depresión del SNC. En experimentos in vitro, se ha demostrado que los flavonoides contenidos en los extractos de pasiflora se ligan al receptor GABA-A, produciendo un efecto ansiolítico en ratas similar al del Diazepam (Villaescusa y

Martín, 2016). La dosis recomendada es de 2,5 g en infusión o 1-4 mL en tintura (Salomé y Pareja, 2008).

· Kava: *Piper Methysticum*. Los rizomas de esta planta poseen de un 3,5 a un 15% de kavalactonas, que son  $\alpha$ -pironas mono o biinsaturadas y otros productos minoritarios. Posee actividad hipnótica, tranquilizante y relajante muscular. Los estudios realizados sobre animales de experimentación permiten concluir que el efecto ansiolítico de la droga puede ser mediado, en parte, por la dihidrokavaína, que es una kavalactona presente en ella. Estos estudios afirman que estos compuestos pueden desempeñar un papel importante en la regulación de la transmisión GABAérgica, ya que, las kavalactonas pueden unirse sobre los receptores GABA de la amígdala central y del hipocampo (Villaescusa y Martín, 2016).

Existen otras muchas plantas, aunque su uso no está suficientemente avalado científicamente. Como por ejemplo: Lúpulo (*Humulus lupulus*), Lavanda (*Lavandula angustifolia*), Espino blanco (*Crataegus oxyacantha*), Melisa (*Melissa officinalis*), Tilo (*Tilia Cordata*), Hierbaluisa (*Lippia citriodora*) y Amapola de California (*Eschscholtzia californica*) (Villaescusa y Martín, 2016).

## 6. CONCLUSIONES

A pesar de los avances que la terapéutica del insomnio ha tenido durante los últimos años, todavía no se ha logrado diseñar el tratamiento ideal. De la revisión realizada se extraen las siguientes conclusiones:

1.- Aunque no suelen ser bien aceptadas debido al alto grado de participación que requieren por parte del paciente, las terapias no-farmacológicas han demostrado gran eficacia y seguridad a largo plazo sin necesidad de fármacos, por lo que sería necesario un plan de concienciación sobre este tipo de tratamiento.

2.- Desde el punto de vista farmacológico el hipnótico ideal sería aquel con un rápido inicio de acción, de forma que reestablezca la latencia del sueño a parámetros

normales, con una acción hipnótica mantenida durante toda la noche y con mínimos efectos secundarios diurnos. Si bien no cumplen con el 100% de las características que debe reunir el hipnótico idóneo, a este perfil de "hipnótico ideal" se acercan los fármacos de tercera generación.

3.- Aunque es evidente que cada paciente requiere de una terapia personalizada, se podría adoptar como modelo de tratamiento técnicas cognitivo-conductuales en asociación con estos nuevos fármacos no benzodiazepínicos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

Aguilar B. Ramelteón: Un fármaco para la lucha contra el insomnio. *MoleQla*. 2018; (29):32-5

Álamo González C, Alonso Álvarez ML, Cañellas Dols F, Martín Águeda B, Pérez Díaz H, Romero Santo-Tomás O, et al. *Insomnio*. Madrid:IMC;2016.

Álvarez OB, Alberto J, Rodríguez C, Morgado AR, Alberto K, Rodríguez C. Utilidad de la fitoterapia en el insomnio . *Fitotherapy usefulness in the insomnia* . 2012;18(6).

Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas*. 2012;72(4):359–66.

Brugger AJ, Gil-Sánchez JC, Conesa P. Aspectos farmacológicos del insomnio. *Rev Medica de la Universidad de Navarra*. 1988;XXXII:71–8.

Caballero L. Ritmos biológicos, sueño y depresión: Agomelatina en el tratamiento de la depresión. *Archivos de psiquiatría*. 2009;72(1-4):28-49.

Contreras A. Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(3):433–41.

Díaz R, Ruano MI. Prevalencia y persistencia del insomnio crónico estudio SUECA II TT - Prevalence and persistence of chronic insomnia SUECA II Study. *Acta Medica Colomb*.

2011;36(3):119–24.

Díez González S, García Hernández B, Aladro Castañeda M. Priorizando el tratamiento no farmacológico en el insomnio. RqR Enfermería Comunitaria. 2016;4(2):30–43.

Dominguez RA, Goldstein BJ. Las Benzodiazepinas: farmacología y uso clínico. Salud Uninorte. Barranquilla (col.). 1985; 2 (1):17-23.

Escobar F, Echeverry J, Lorenzana P. Tratamiento farmacológico del insomnio. 2a parte. Rev Fac Med. 2001;21:147–54.

Escobar F, Psiquiatría PA De, Neurofisiología L De, Jorge C, Asociado P. Tratamiento farmacológico del insomnio 2 A parte. 2001;147–54.

Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL et al. Antidepressants for insomnia in adults ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(5).

Fuente Díez E, González Tugás M. El problema del insomnio. Rev Psiquiatr la Fac Med Barcelona. 2003;30(2):86–94.

Gaitán ML, Rondón PA. EFICACIA DE LA MELATONINA EN INSOMNIO PRIMARIO EN EL ADULTO MAYOR : REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. Bogotá; 2015

García OP, Díaz MM, Contreras AER, Capuleño IA, Rosenthal L. Insomnio, estrés y canabinoides. Salud Ment. 2011;34(3):211–8.

García SJ y Navarro B. Higiene del sueño en universitarios: conocimientos y hábitos. Rev Clínica Med Fam . 2017;10(1):170–8.

Garzón A, Escobar F, Echeverry J, Lorenzana P. Tratamiento no farmacológico del insomnio 3a parte. Rev la Fac Med VO - 49 . 2001;(4):199-206

Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica

Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1.

Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: A placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):453–63.

López de Castro F, Fernández Rodríguez O, Mareque Ortega MA, Fernández Agüero L. Abordaje terapéutico del insomnio. *Semergen*. 2012;38(4):233–40.

Lyford-pike A, Quadrelli B, Plaza AL, Prunell D. Insomnio: una amenaza oculta. In: *Biomedicina*. 2006.;1(2): 4–14.

Macías JA, Alonso F, Macías D. Tratamiento del Insomnio. En: Velasco A, director. *Farmacología Clínica y Terapéutica Médica*. 1ª edición. Madrid: Mc Graw Hill;2004. 543-48.

Martínez MP, Miró E, Sánchez AI. Beneficios clínicos globales de la terapia cognitivo conductual para el insomnio y de la terapia basada en conciencia plena aplicadas a la fibromialgia: Revisión sistemática y metaanálisis. *Behav Psychol Psicol Conduct*. 2016;24(3):459–80.

Muñoz Muñoz N. Tratamiento del Insomnio [en línea]. 2019. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en: <http://farmaciencia.org/tratamiento-del-insomnio>

Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*. 2012;379(9821):1129–41.

Oviedo Lugo GF, Verhelst Forero PR, Jordan Mondragon V. Manejo no farmacológico del insomnio. *Univ Médica*. 2017;57(3):348–66.

Petit L, Azad N, Byszewski A, Sarazan FFA, Power B. Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people: Review of assessment tools and treatments. *British Geriatrics Society*. 2003;32(1):19–25.

Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*. 2018;

Río Portilla DI, Irma Yolanda del Río Portilla D. Artículo de revisión Estrés y sueño. *Rev Mex Neuroci*. 2006;7(1):15–20.

Romero O, Sagalés T, Jurado M. Insomnio: diagnóstico, manejo y tratamiento. Rev Med Univ Navarra. 2005;49:25–30.

Salin-Pascual RJ. Actualización en el manejo farmacológico del insomnio crónico. Rev Mex Neuroci. 2006;7(6):604-10

Salomé M, Pareja JA. Tratamiento del Insomnio. Inf Ter Sist Nac Salud. 2008;32(4):116-22.

Sarraís Oteo F, De Castro Manglano P. El insomnio. An Sist Sanit Navar. 2007;30(1):121–34.

Sierra JC, Jimenez C, Martín J. Calidad del sueño en estudiantes universitarios: Importancia de la higiene de sueño. Salud Ment. 2002;25(6):35–43.

Villaescusa L, Martín T. Fitoterapia para el insomnio, la ansiedad y el nerviosismo. En: DRK edición, editor. Manual de Fitoterapia. 2ª edición. Barcelona: Elsevier;2016. 369-409.