

TRASTORNOS DEL SUEÑO: ABORDAJE FARMACOTERAPÉUTICO

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción y enfoque

- Fisiología del sueño
- Clasificación

III. Insomnio

- Aspectos clínicos y epidemiología
- Tratamiento
 - Farmacoterapia del insomnio
 - Benzodiazepinas
 - Fármacos Z
 - Antihistamínicos anti-H₁ o de acción central
 - Agonistas de los receptores de melatonina
 - Plantas medicinales

IV. Narcolepsia

- Generalidades
- Tratamiento

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2008 cada viernes anterior al equinoccio de primavera se celebra el **Día Mundial del Sueño**, una efeméride organizada y promovida por la Sociedad Mundial del Sueño (*World Sleep Society*) con el objetivo de ser una llamada de atención para que la sociedad y los gobiernos tomen conciencia del impacto que los trastornos del sueño tienen no solo sobre las personas que los padecen sino sobre toda la comunidad, en diversos aspectos relacionados con el tratamiento, la educación, la productividad laboral, las conductas sociales o la conducción. En este año 2021, el 14º Día Mundial del Sueño se celebra el próximo viernes **19 de marzo** bajo el lema "*Regular Sleep, Healthy Future*", esto es, "Sueño regular, futuro saludable", que precisamente subraya la importancia en el mundo de hoy del sueño suficiente y reparador para alcanzar una calidad de vida óptima y mejorar la salud global. En torno a la celebración de este Día se organizan diversos eventos informativos dirigidos a impulsar la educación sanitaria sobre la higiene del sueño y otras actividades para concienciar e impulsar la investigación biomédica en este campo.

A fin de comprender la relevancia epidemiológica de las patologías relacionadas con el sueño, fundamentalmente las disomnias (entendidas como cualquier perturbación de la cantidad, la calidad o la temporalidad del sueño), se debe subrayar que las estimaciones más precisas al respecto –como las de la Sociedad Española de Neurología– apuntan a que aproximadamente el 10% de la población de España (al menos 4 millones de personas) sufre algún trastorno crónico y grave del sueño, oscilando entre un 20% y un 48% la proporción de adultos que tiene problemas para iniciar o mantener el sueño, y alcanzando el 20% en la población infantil. Otros organismos apuntan a que los problemas del sueño pueden amenazar la calidad de vida de hasta el 45% de la población mundial, y se relacionan con importantes costes económicos: por ejemplo, en EE.UU. se

ha calculado que los problemas del sueño suponen más de 400.000 millones de dólares al año, en costes directos e indirectos.

Si se asume que el sueño es una necesidad biológica de nuestro organismo que contribuye a restablecer funciones físicas y cognitivas, se entiende que una mala calidad o escasa cantidad del mismo puede provocar fallos de memoria o aumentar el riesgo de sufrir accidentes. En línea con las advertencias de la Organización Mundial de la Salud, que considera que no dormir lo necesario constituye ya una *epidemia mundial*, es cada vez mayor el reconocimiento que se concede a la mala higiene del sueño en la salud pública, y se ha relacionado como factor de riesgo del desarrollo de determinados trastornos neurológicos (como ictus, párkinson, o alzhéimer) u otras enfermedades (diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.). Se cree que su prevalencia e impacto socio-sanitario han adquirido una mayor trascendencia en el mundo occidental como una de las consecuencias derivadas de la imperante pandemia de COVID-19.

Habida cuenta de que en los trastornos del sueño la prevención es fundamental y de que se trata de un problema muchas veces subestimado, en la conmemoración de la citada efeméride el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar con la publicación del presente Punto Farmacológico: un informe técnico que resume diversos aspectos de dos de los principales trastornos del sueño (insomnio y narcolepsia) para contribuir en la promoción del conocimiento sobre estas patologías y su abordaje farmacoterapéutico, destacando el papel asistencial que el profesional farmacéutico puede desarrollar en este ámbito, en términos de educación sanitaria, detección precoz y optimización de los tratamientos.

INTRODUCCIÓN Y ENFOQUE

El **sueño** puede ser definido como un estado reversible de disminución de la consciencia, en el que se produce una reducción de la capacidad motora y de la respuesta al medio ambiente. El sueño es necesario para mantener una actividad fisiológica equilibrada y, por tanto, es fundamental para el bienestar, la calidad de vida y el normal funcionamiento del individuo.

Durante mucho tiempo se consideró que los animales duermen para poder reforzar las conexiones neuronales de sus cerebros. Sin embargo, en la última década se ha propuesto una nueva hipótesis (Tononi *et al.*, 2014), bautizada como *hipótesis de la homeostasis sináptica*, según la cual el sueño debilitaría –paradójicamente– dichas conexiones con el fin de ahorrar energía, evitar el estrés celular y mantener la capacidad de dichas células para responder a los estímulos de manera selectiva; según los autores de dicha hipótesis, el sueño sería “*el precio que el cerebro tiene que pagar por el aprendizaje y la memoria*”. Así, durante la vigilia el aprendizaje fortalecería las conexiones sinápticas de todo el cerebro, lo que aumenta la necesidad de energía y satura el cerebro con nueva información, mientras que el sueño sería el proceso que permitiría al cerebro recuperarse e integrar aquello recién aprendido en recuerdos consolidados, y poder comenzar el proceso con la nueva vigilia. No obstante, se plantea la duda de por qué no olvidamos acciones (por ejemplo, cómo montar en bicicleta) al día siguiente de haberlas aprendido, tras un sueño reparador: los autores de esta hipótesis lo achacan a que los circuitos neuronales implicados en este tipo de aprendizaje son menos debilitados mientras dormimos que otros circuitos que no participan activamente en ese proceso. En resumen, la consolidación e integración de recuerdos y la restauración de la capacidad de aprender derivarían de la capacidad del sueño para disminuir la fuerza sináptica.

Sea como fuere, el sueño tiene un papel fundamental en el mantenimiento y la restauración

no solo del sistema nervioso, sino de todo el organismo. En consecuencia, la perturbación del sueño, tanto en su duración como en su estructura y profundidad (lo que suele denominarse como *calidad del sueño*), tiene necesariamente consecuencias muy relevantes para la salud y, en general, para la vida de la persona, hasta el punto de que se han comprobado sus efectos perjudiciales sobre el metabolismo y el sistema endocrino, que equivalen a un envejecimiento acelerado del cuerpo (Spiegel *et al.*, 1999; Nixon *et al.*, 2015), teniendo como resultado un posible agravamiento de los trastornos crónicos relacionados con la edad. En otras palabras: un sueño de duración y calidad adecuadas ayuda a prevenir un envejecimiento prematuro... hace más de 2.000 años Hipócrates ya afirmaba que “*hay enfermedad si el sueño o la vigilia son excesivos*”.

Más recientemente se ha evidenciado el efecto de los trastornos del sueño sobre el sistema cardiovascular, pudiendo, por ejemplo, aumentar el riesgo de infarto de miocardio o contribuir a un empeoramiento de la aterosclerosis¹ (Daghlas *et al.*, 2019; Domínguez *et al.*, 2019). También se ha demostrado que algunos trastornos concretos, como la apnea obstructiva, afectan al control de enfermedades crónicas, como el asma (Teodorescu *et al.*, 2010), o que una menor calidad y cantidad del sueño (< 6 h/día) aumenta el riesgo de depresión y de errores en la medicación (Kalmbach *et al.*, 2017).

Sin embargo, es preciso subrayar que hay cierto consenso en que las necesidades respecto a las horas de sueño diarias varían a lo largo de la vida: mientras que para los recién nacidos el tiempo de sueño debe ser de al menos 14 a 17 horas, los niños y adolescentes requieren 9 o 10 horas, los adultos 7-8 h/día y los mayores de 65 años suelen dormir menos de 7 horas.

¹ Se ha probado que las personas que duermen menos de 6 h/día tienen un riesgo un 27% superior de sufrir arterosclerosis y un 20%

mayor de infarto de miocardio en comparación con quienes duermen regularmente entre 6 y 9 h diarias.

FISIOLOGIA DEL SUEÑO

En un sujeto adulto joven, el patrón de sueño no es uniforme, sino que se suele distribuir en las siguientes **fases** diferenciadas (Figura 1):

- Fase 1 o N1 (2-5% del periodo de sueño en el adulto joven): de adormecimiento, se produce la transición entre la vigilia y el sueño.
- Fase 2 o N2 (45-55%): de sueño ligero. Disminuyen el ritmo cardiaco y el respiratorio.
- Fase 3, de transición hacia el sueño profundo, y fase 4, sueño de mayor profundidad, del cual resulta muy difícil despertar (25%).
- Fase REM (20-25%): sueño paradójico en el que se producen movimientos oculares rápidos (de donde deriva el término REM: *rapid eyes movements*) y mayor actividad cerebral; esta fase suele aumentar durante la segunda mitad de la noche.

La fase de sueño REM se caracteriza por presentar una actividad en el electroencefalograma (EEG) similar al estado de vigilia, con hipotonía muscular y movimientos oculares rápidos, siendo en esta fase donde se producen

las ensoñaciones y cambios vegetativos (por ejemplo, modificaciones de la tensión arterial). Corresponde al nivel más profundo del sueño, durante el cual la tasa metabólica, la presión arterial y la secreción de esteroides adrenales alcanzan sus niveles más bajos y la secreción de hormona del crecimiento es más elevada. La interrupción artificial del sueño en esta fase conduce a irritabilidad y ansiedad, incluso aunque la duración total del sueño no se reduzca. Por el contrario, el sueño no REM (mayoritario, en torno a un 75-80%) es lento, sin movimientos oculares rápidos, el tono muscular se conserva y hay un enlentecimiento progresivo del EEG (Álamo *et al.*, 2016).

En niños menores de 2 años y ancianos el sueño tiene un patrón polifásico diferente al comentado, que se divide en *sueño tranquilo*, *sueño activo* y *sueño indeterminado*, siendo inferior la proporción de sueño profundo y de fase REM en ancianos.

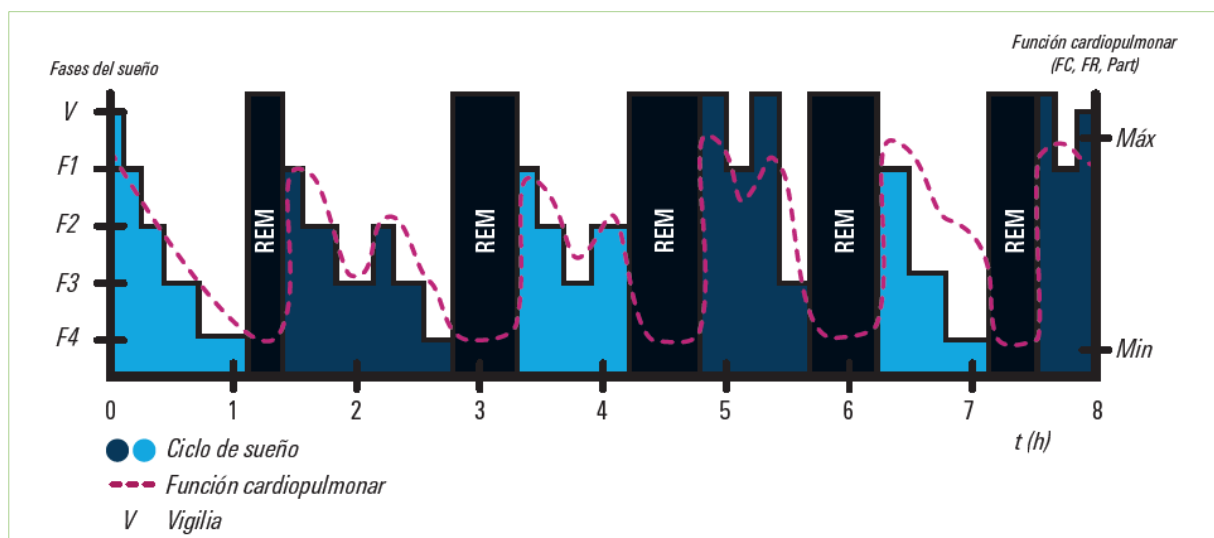


Figura 1. Esquema ilustrativo de un hipnograma o registro gráfico de las diferentes fases del sueño. Se aprecia que, a nivel neurofisiológico, la arquitectura del sueño no es homogénea, pero las 4 fases no REM siguen una estructura más o menos cíclica y escalonada que culmina con el paso a la fase REM. Un ciclo completo de sueño tiene una duración aproximada de 90 a 110 minutos.

La sincronización de los ritmos sueño-vigilia durante el ciclo noche-día se encuentra regulada por la luz, la actividad física e intelectual, así como por las costumbres. El **control del sueño** es un proceso complejo que implica varias **estructuras cerebrales y sistemas de neurotransmisión**, entre los que cabe destacar – además de la corteza cerebral– el tálamo y el tronco cerebral, estructura esta última donde se localizan una serie de núcleos responsables del control de funciones vitales, como la respiración, el ritmo cardíaco y, por supuesto, el sueño. En el humano adulto, el sueño está consolidado como una forma monofásica (“*dormir de un tirón*”), sometida a un ciclo diario o *circadiano* acorde a la disminución de la exposición a la luz solar por la noche. Fisiológicamente, durante la fase REM se produce una sincronización de las proyecciones tálamo-corticales, responsable del aumento de la actividad registrada en el EEG; por el contrario, durante el sueño no REM hay una desincronización de las mismas y el efecto opuesto en el EEG.

Son diversos los grupos neuronales que desempeñan un papel en el control del ciclo sueño-vigilia, distribuidos por el tronco encefálico y el diencefalo, y mediados por diferentes neurotransmisores (Figura 2). Los principales están situados en el área ventrolateral posterior del núcleo preóptico, el cual se encuentra mediado mayoritariamente por el ácido γ -aminobutírico (GABA)² y la galanina; la *región tuberomamilar* del hipotálamo posterior, mediada por la histamina; el *núcleo dorsal del rafe*, de carácter serotoninérgico; el sistema dopaminérgico del *mesencéfalo*; el *locus coeruleus*, principal núcleo noradrenérgico del sistema nervioso central (SNC) y el *área tegmental laterodorsal* o *núcleo pontino de la protuberancia*, mediada por la acetilcolina.

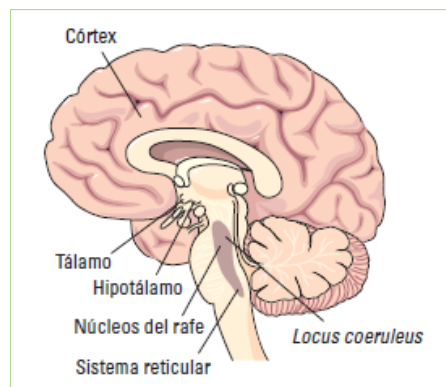


Figura 2. Representación de las principales estructuras del sistema nervioso central relacionadas con el sueño.

Durante la vigilia, las actividades noradrenérgica, serotoninérgica, histaminérgica y colinérgica están aumentadas y disminuyen progresivamente durante la fase de sueño no REM. En cambio, durante el sueño REM las actividades noradrenérgica, histaminérgica y serotoninérgica se encuentran muy reducidas, mientras que el tono colinérgico se mantiene alto. Asimismo, las neuronas del área ventrolateral posterior del núcleo preóptico ejercen una acción inhibitoria mediada por el GABA y la galanina, ejerciendo como “activadoras del sueño”, y se proyectan a las regiones del hipotálamo posterior, como el núcleo tuberomamilar, activado por la histamina, el área perifornical, región responsable de la síntesis de hipocretinas u orexinas, y el tronco cerebral. Las hipocretinas son neuropéptidos de naturaleza excitatoria sintetizados por neuronas del hipotálamo lateral y posterior que presentan amplias proyecciones en el SNC (*locus coeruleus*, núcleos del rafe, área tegmental ventral, etc.) y actúan sobre receptores específicos –*Hcrt-1* y *Hcrt-2*–; parecen cumplir un destacado papel en la etiopatogenia de ciertos trastornos del sueño, como la narcolepsia.

La vigilia y el sueño son, pues, dos estados fisiológicos antagónicos gobernados por múltiples estructuras del SNC. El equilibrio que permite

² El GABA, presente en todo el cerebro (pero cuya mayor concentración está en el cerebelo), es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC: en la mayoría de las neuronas cerebrales se expresan receptores para este neurotransmisor, si bien las propiamente conocidas como neuronas GABAérgicas están localizadas mayoritariamente en la corteza, hipocampo y las estructuras límbicas. Se conocen 3 tipos de receptores para este neurotransmisor: GABA_A,

GABA_B y GABA_C. Mientras que los receptores GABA_A y GABA_C son ionotrópicos y están ligados a un canal de cloruro, el GABA_B es un receptor metabotrópico acoplado a una proteína G que media respuestas de inhibición más lentas y prolongadas. El receptor de GABA_A es el más ampliamente distribuido en el SNC de mamíferos y parece tener un papel importante en el desarrollo posnatal de la plasticidad sináptica, así como en diversas funciones cerebrales.

iniciar y mantener el sueño depende fundamentalmente de los neurotransmisores inhibidores GABA y galanina presentes en el núcleo preóptico ventrolateral. Por el contrario, la actividad *hipocretinérgica* podría intervenir y predominar en la consolidación del periodo de despertar, evitando la transición brusca entre las fases de vigilia y sueño; también desde el sistema reticular ascendente, situado en el tronco cerebral, se emiten proyecciones controladas por distintos neurotransmisores (acetilcolina, histamina, serotonina, dopamina y noradrenalina) a diversas zonas cerebrales encargadas de mantener la vigilia.

Otro mediador de especial relevancia en el mantenimiento de los ciclos circadianos sueño-vigilia es la **melatonina** (N-acetil-5-metoxitriptamina), una hormona sintetizada a partir de la serotonina mediante acetilación y posterior metilación de ésta, y secretada por la glándula pineal en un proceso mediado por la inervación simpática de la glándula. La producción de melatonina es suprimida por la luz en los mamíferos, siendo esta hormona un marcador biológico ligado a la oscuridad. Al comienzo de la noche, el incremento en la liberación de noradrenalina desde el sistema simpático activa los receptores β -adrenérgicos presentes en las principales células de la glándula pineal, los *pinealocitos*, aumentando la formación de AMPc, y los receptores α_1 -adrenérgicos, que amplifican más la respuesta. El AMPc provoca la activación de la enzima *serotonina N-acetiltransferasa*, que incrementa la síntesis de melatonina. Por tanto, la glándula pineal funciona como un transductor neuroendocrino: en los mamíferos, la información fotosensorial que entra por la retina influye en la actividad de sus proyecciones neuronales, que finalmente inhiben o estimulan la secreción de serotonina. El ciclo luz-oscuridad es el estímulo sincronizador principal. De hecho, la melatonina se sintetiza y se empieza a secretar al inicio de la oscuridad, al final de la tarde, alcanzando su pico en mitad del periodo de sueño (entre las 2 y las 4 h de la mañana) y gradualmente va descendiendo en la segunda mitad de la noche. Además, la producción endógena de melatonina va paulatinamente reduciéndose con la edad, especialmente a partir de los 50 años.

La participación de la melatonina en el mantenimiento del ritmo circadiano y en la regulación del sueño está mediada por dos receptores de alta afinidad para la melatonina (MT₁: inducción sueño, y MT₂: sincronización del reloj circadiano); existe un tercer tipo, el MT₃, aunque no parece estar relacionado tan estrechamente con los ciclos de vigilia-sueño. Los receptores melatoninérgicos están presentes en el núcleo supraquiasmático (hipotálamo), la hipófisis anterior (*pars tuberalis*) y la retina. Estos receptores parecen ser importantes también en los mecanismos de aprendizaje y memoria; de hecho, la melatonina puede alterar los procesos electrofisiológicos asociados con la memoria, como su potenciación a largo plazo (Cuéllar, 2014).

Además de todo lo indicado, merece la pena mencionar la llamada *hipótesis de los ritmos circadianos anormales en la depresión*. Se fundamenta esta teoría en la observación reiterada de que la luminoterapia y la privación de sueño son eficaces antidepresivos en algunos pacientes, habiéndose observado en ellos alteraciones de los ciclos diarios (circadianos) del humor, del sueño, de la temperatura y de diversas funciones endocrinas. Por otro lado, se ha contrastado la eficacia antidepresiva de algunos agentes agonistas selectivos de receptores de la melatonina –como la agomelatina–, posiblemente normalizando los mencionados ritmos circadianos. Además, la melatonina ejerce en condiciones fisiológicas múltiples efectos a distintos niveles del organismo, no solo en relación con el sueño o los ritmos circadianos (Figura 3), sino también de tipo antioxidante y antiinflamatorio, por lo que su administración exógena podría interferir en algunos de ellos (García-García *et al.*, 2009).

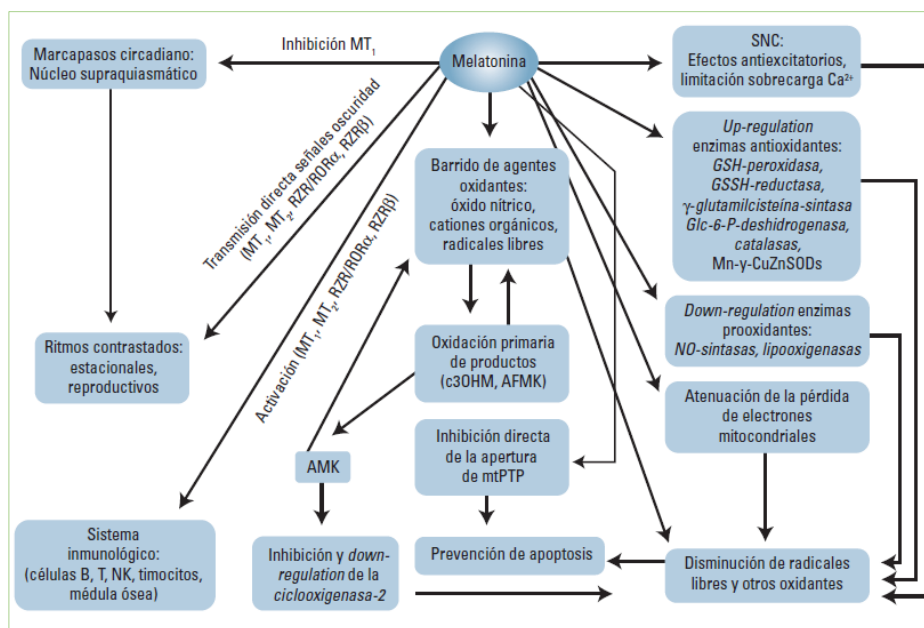


Figura 3. Representación esquemática de algunos de los efectos fisiológicos que podría ejercer la melatonina y sus metabolitos. AMK: N1-acetil-5-metoxiquinuramina; c3OHN: 3-hidroxi melatonina cíclica; AFMK: N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina; SODs: superóxido dismutasas.

CLASIFICACIÓN

Se han descrito más de 100 tipos de trastornos del sueño diferentes, de origen muy variado, que en ocasiones aparecen como efecto o consecuencia de ciertas enfermedades y pueden constituir factores de riesgo para la aparición de otras patologías. Clásicamente, de forma general se ha diferenciado entre **disomnias**, las patologías que con mayor frecuencia afectan al sueño y se definen como cualquier perturbación de la cantidad, la calidad o la temporalidad del sueño, y **parasomnias**, que son trastornos menos frecuentes de la conducta durante el sueño asociados con episodios breves o parciales de despertar, sin que se produzca una interrupción importante del sueño ni una alteración del nivel de vigilia diurnos; las parasomnias suelen implicar movimientos anormales y antinaturales, comportamientos, emociones, percepciones y ensoñaciones durante las fases del sueño, o durante la privación del mismo.

Los trastornos del sueño, como el resto de enfermedades de la esfera psiquiátrica, se pueden clasificar, académicamente, siguiendo los postulados de los criterios diagnósticos del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V, de la Asociación Americana de

Psiquiatría (APA) o la clasificación CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pero quizás la clasificación más completa y específica es la **Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD)**, por sus siglas en inglés, que fue inicialmente desarrollada por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) junto a la Sociedad Europea de Investigación del Sueño y la Sociedad Latinoamericana del Sueño. La edición vigente –versión 3 (ICSD-3)– es la revisión publicada en el año 2014 (Sateia, 2014).

Según la ICSD-3, los trastornos del sueño se pueden clasificar en 7 grandes grupos:

1. **Insomnio**, tanto crónico como de corta duración.
2. **Trastornos de la respiración relacionados con el sueño**, entre los que destacan los síndromes de apnea obstructiva y de apnea central del sueño.
3. **Trastornos centrales de hipersomnolencia**, de los cuales el más común es la narcolepsia con o sin cataplejía; también se incluye la hipersomnolia idiopática.

4. **Alteraciones del ritmo circadiano sueño-vigilia**, que incluyen el trastorno por *jet lag* y el motivado por turnos de trabajo.
5. **Parasomnias**: más frecuentes en niños (aunque pueden persistir hasta la edad adulta, en la que tienen un mayor significado patológico), entre ellas se enmarcan los trastornos de enuresis, los trastornos por pesadillas o terror nocturno (relacionadas con el sueño REM), el sonambulismo (relacionado con el sueño no REM), el *jactatio capitis* nocturno o hábito de golpearse la cabeza durante el sueño, y el hábito de hablar durante el sueño.
6. **Trastornos del movimiento relacionados con el sueño**, como el síndrome de piernas inquietas (caracterizado por incómodas y dolorosas parestesias en el interior de las piernas, con movimientos espontáneos e incontrolables) o el bruxismo (rechinamiento involuntario de los dientes durante el sueño).
7. **Otros trastornos del sueño**: este grupo incluiría aquellas alteraciones que no cumplen los criterios diagnósticos que definen las categorías anteriores.

De forma general, y aunque hay signos y síntomas específicos para cada uno de ellos, los individuos con trastornos del sueño presentan típicamente quejas acerca de mal descanso, con insatisfacción en la calidad del sueño, el horario y la cantidad. Algunas de las manifestaciones comunes de estos trastornos son: imposibilidad para conciliar el sueño o despertar temprano, agotamiento y bajo rendimiento físico, disminución de la libido, incapacidad para concentrarse, somnolencia diurna (y consiguiente riesgo de nefastas consecuencias), dificultad

para cumplir con las obligaciones profesionales, familiares o sociales, etc.

De todos ellos, los que tienen una mayor relevancia en salud pública –por su prevalencia y su impacto clínico– son probablemente el insomnio, los síndromes de apneas, el síndrome de piernas inquietas y la narcolepsia. Dado el interesante potencial que la farmacoterapia juega en el control de la patología, nos centraremos en el presente informe en el **insomnio** y en la **narcolepsia**. Para una mayor información sobre el síndrome de piernas inquietas, se puede consultar la revisión previamente publicada en *Panorama Actual del Medicamento* (Cuéllar, 2016).

Conviene subrayar que la popularmente conocida como *enfermedad del sueño* no se considera una patología debida a una alteración primaria de este proceso, sino que es una parasitosis o infestación parasitaria. También denominada "tripanosomiasis africana humana", es una enfermedad tropical muy extendida en África y potencialmente mortal (si no se trata) provocada por protozoos del género *Trypanosoma* –*T. brucei gambiense* o *T. brucei rhodesiense*–, que se transmiten al ser humano por la picadura de la mosca tsetse (*Glossina* sp.) infectada a partir de otras personas o animales que los albergan. La picadura se convierte en una úlcera enrojecida, pudiendo aparecer a las pocas semanas fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, dolor muscular y articular, cefalea e irritabilidad. En las fases avanzadas (la enfermedad puede llegar a evolucionar a lo largo de varios años), la enfermedad afecta al SNC y aparecen cambios de personalidad, alteraciones del ritmo circadiano, confusión, trastornos del habla, convulsiones y dificultad para caminar y hablar.

INSOMNIO

ASPECTOS CLINICOS Y EPIDEMIOLOGIA

El insomnio se define, según la ICSD-3, como una *dificultad persistente en el inicio del sueño, su duración³, consolidación o calidad que ocurre a pesar de la existencia de adecuadas circunstancias y oportunidad para el mismo, acompañándose de un nivel significativo de malestar o deterioro de varias áreas de la vida del individuo*. En otras palabras, en el insomnio es habitual la incapacidad para conciliar el sueño, el aumento del número de despertares nocturnos o la disminución del tiempo de sueño con despertares demasiado tempranos, e implica una sensación subjetiva negativa respecto a la duración o la calidad del mismo, percibido como insuficiente y no reparador.

Es importante considerar que el efecto de este trastorno no se limita a las horas nocturnas, ya que afecta a la actividad cotidiana diurna del sujeto y a su capacidad para recuperar el tono

normal de funcionamiento vital, con una disminución de la atención, un menor rendimiento intelectual, un descenso notable de la energía y una mayor irritabilidad e inestabilidad emocional, entre otras posibles manifestaciones. En los niños, el insomnio suele ser comunicado por sus padres o cuidadores y se manifiesta por resistencia activa para irse a la cama por las noches, despertares frecuentes durante la noche e incapacidad para dormir solo.

Además de que, por su intensidad, se suele diferenciar entre leve, moderado o grave, la clasificación ICSD-3 identifica varios tipos de insomnio en función de la etiología, del momento en que se produce y, sobre todo, de la duración las dificultades en el inicio o el mantenimiento del sueño con síntomas asociados durante el día (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los trastornos de insomnio. Subtipos clínicos y fisiopatológicos.

Según la etiología	Insomnio primario: no asociado a otro cuadro clínico
	Insomnio secundario o comórbido: consecuencia de otro cuadro clínico
Según el momento de la noche en que se produce	Insomnio de conciliación: quejas para iniciar el sueño (tarda > 30 min)
	Insomnio de mantenimiento: quejas para mantener el sueño (se interrumpe durante la noche y resulta difícil volver a conciliarlo)
	Insomnio precoz: último despertar unas 2 horas antes del habitual
Según la duración	Insomnio de tipo transitorio: duración < 1 semana
	Insomnio de corta duración o agudo: duración < 3 meses
	Insomnio crónico: > 3 veces por semana durante ≥ 3 meses

La **etiología** del insomnio es muy **diversa**: en la mayoría de los casos (~80%) puede ser consecuencia de trastornos orgánicos (por ejemplo, hipertiroidismo o patologías que producen dolor), psíquicos o psiquiátricos (por ejemplo, ansiedad), o factores externos, en cuyo caso se

considera *insomnio secundario*, si bien hasta en un 20% de pacientes se puede considerar como un *trastorno primario*; en este último caso, los criterios DSM sugieren que las manifestaciones se deben presentar al menos 3 veces a la semana, durante al menos un mes. No

³ En realidad, el insomnio no se define únicamente por la disminución de una cantidad determinada de la duración del sueño; de he-

cho, hay otros trastornos del sueño que también la reducen o incluso personas que restringen voluntariamente la duración de su sueño.

obstante, es difícil en muchas ocasiones determinar si un trastorno externo provoca insomnio o, en realidad, dicho trastorno es debido al insomnio primario; es decir, la relación causa-efecto en estos casos es ambigua. Es más, el insomnio es considerado como un factor de riesgo para la mayoría de las patologías con las que coexiste, incluyendo la enfermedad coronaria y la depresión; por este motivo, tiende a utilizarse el término *insomnio comórbido* preferentemente al de *insomnio secundario*.

Habitualmente considerado como un trastorno del sueño “clásico”, la fisiopatología del insomnio sugiere un fenómeno más complejo: por un lado, una combinación de un estado de hiperexcitación psicofisiológica durante el sueño y de exceso de alerta (frente al perfil del sueño fisiológico), con aumento de la tasa metabólica por una mayor actividad cerebral, y mayores niveles de cortisol y de corticotropina (ACTH) durante la fase inicial del sueño en estos pacientes; y, por otro, una reducción del tono parasimpático en el proceso de adaptación de la respuesta cardiaca y un aumento de la actividad electroencefalográfica de alta frecuencia durante el sueño no REM. En resumen, se ha descrito una hiperactividad del sistema de respuesta de estrés (CRH-ACTH-cortisol y simpático) y alteraciones en el ritmo de secreción de las citocinas proinflamatorias, tales como IL-6 y TNF- α (Buysse, 2013).

En términos epidemiológicos se estima que **hasta un tercio de la población puede sufrir insomnio**, siendo más prevalente en mujeres y en personas con bajo nivel socioeconómico (Molina *et al.*, 2019). La amplia variabilidad de las cifras de prevalencia entre distintos estudios parece deberse a diferencias metodológicas en cuanto a la definición de insomnio aplicada; por ejemplo, se ha observado que no todas las quejas de insomnio conllevan sintomatología diurna asociada, cuya consideración hace disminuir las cifras de prevalencia hasta el 10%. Se ha postulado que las manifestaciones de insomnio pueden tener una prevalencia anual del

35-50% entre la población general adulta, mientras que la del insomnio propiamente dicho estaría en el rango del 3-12% en adolescentes y 15-20% en adultos, creciendo notablemente hasta el 30% en mayores de 55 años. De hecho, por el deterioro de la calidad del sueño que se produce con la edad (debido a cambios fisiológicos⁴), el incremento de la comorbilidad y la polimedicación, el insomnio alcanza su mayor prevalencia en la población anciana (Álamo *et al.*, 2016).

En España, se ha calculado que un 21% de las personas mayores de 15 años tienen insomnio, siendo más frecuente en las mujeres que en los varones (24% vs. 18%), incrementándose también la prevalencia con la edad (Ohayon *et al.*, 2010). Otro estudio realizado en Canadá encontró que el tipo de insomnio relacionado con un acortamiento sustancial del sueño era la forma más común (50-70%), seguido de las dificultades para conciliarlo (35-60%) y el carácter no restaurador del sueño (20-25%); muchos pacientes referían dos o más tipos diferentes de insomnio. Además, se estima que el insomnio tiende a hacerse crónico en una amplia proporción (40-70%) de los individuos que dicen padecerlo (Morin *et al.*, 2011).

Por lo general, se acepta que una serie de **factores de riesgo** se asocian a una mayor prevalencia de insomnio, tales como: la coexistencia de depresión, sexo femenino, edad avanzada, bajo estatus económico, patologías crónicas concomitantes, estado marital (mayor riesgo para divorciados o separados que para quienes viven en pareja o han permanecido siempre solteros) y raza (mayor riesgo para los afroamericanos que para los caucásicos). Asimismo, como ya se ha sugerido, el propio insomnio se acepta como un factor de riesgo para las enfermedades psiquiátricas –en particular, para la depresión⁵ y para el riesgo de peor respuesta al tratamiento antidepressivo–, el síndrome metabólico, la hipertensión y la enfermedad coronaria (Burman, 2017). Finalmente, es importante tener

⁴ Con la edad, la duración del sueño nocturno disminuye, la tendencia a presentar episodios breves de descanso diurno aumenta, el sueño está más fragmentado, hay un mayor número de despertares nocturnos que pueden ser más prolongados y hay una disminución

de la cantidad de sueño y es más ligero, por lo que los ancianos suelen presentar un despertar precoz y una mayor percepción de mala calidad de sueño.

⁵ La tasa de depresión entre los individuos con insomnio es de más del doble (RR= 2,27; IC_{95%} 1,89-2,71) que en la población general (Li *et al.*, 2016).

en cuenta lo que se conoce como *factores perpetuadores* del insomnio, que tienden a convertir el problema en un círculo vicioso de causa-efecto-cause: un ejemplo característico es el comportamiento de muchos individuos insom-

nes que se mantienen en la cama durante periodos muy prolongados, con la esperanza de que *el sueño acabe por venir*; cuando, en realidad, esta prolongación de la estancia en cama tiende más bien a prolongar el insomnio y aumentar la ansiedad asociada al mismo (Cuéllar, 2014).

TRATAMIENTO

Con el objetivo de mejorar la calidad y cantidad del sueño para contrarrestar el impacto sobre la vida diaria y la salud de la persona afectada, la primera línea del tratamiento y de la prevención del insomnio se fundamenta en **medidas no farmacológicas**, entre las que indudablemente destaca la **educación sobre la higiene del sueño** (Álamo *et al.*, 2016). Por el papel importante que pueden jugar a ese respecto los profesionales sanitarios, entre ellos los farmacéuticos, se tratará esta cuestión más adelante en el presente informe.

Por otra parte, la **terapia cognitivo-conductual** (TCC), respaldada por una amplia evidencia, es la técnica psicoterapéutica más empleada en el abordaje del insomnio; busca modular los factores que provocan la persistencia y cronificación del trastorno. Sus efectos a corto o medio plazo (6-10 semanas) son comparables o incluso superiores a los conseguidos con fármacos y persisten durante al menos 3 años (Mitchell *et al.*, 2012), siendo también eficaz en pacientes que están tomando hipnóticos e incluso puede ayudar a reducir la utilización de estos últimos. Un subtipo de ésta, la **TCC informatizada** es un modo innovador de atender a los pacientes con trastornos psicológicos que puede ser moderadamente eficaz en el tratamiento de baja intensidad a corto plazo. Sobre ella se han publicado efectos significativos – frente a la ausencia de tratamiento– en la calidad y la eficiencia del sueño, el número de despertares, la latencia de sueño y el *índice de gravedad del insomnio*, aunque con una notable variabilidad en los resultados (Cheng *et al.*, 2012): sin eficacia notable sobre el tiempo total de sueño y el tiempo en cama, el número necesario de pacientes a tratar para que uno obtenga un beneficio clínico relevante fue de 3,6.

También pueden ser útiles otras psicoterapias, como el control de estímulos (basada en forta-

lecer la relación cama/dormitorio con relajación y sueño), la restricción del sueño (limita el tiempo que el paciente pasa en la cama cada noche), los ejercicios de relajación o la terapia cognitiva de reestructuración de pensamientos erróneos en cuanto al sueño, que hacen que se incremente la ansiedad y preocupación. E incluso la acupuntura con agujas ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento del insomnio (CheuK *et al.*, 2020): mejoró en más personas la calidad del sueño en comparación con la ausencia de tratamiento y con la práctica simulada o placebo (*odds ratio*= 13,08 y 6,62, respectivamente); sin embargo, el análisis de sensibilidad no fue concluyente en algunos casos.

Pero estas terapias y los cambios en los estilos y hábitos de vida no son suficientemente eficaces en todos los pacientes ni en todos los tipos de insomnio, por lo que es común considerar la asociación de una segunda línea de tratamiento farmacológico (primera opción en los casos más graves), para lo cual se debe tener en cuenta tanto el tipo como la duración del trastorno y la influencia en la vida del sujeto (Figura 4). Las principales características de las diversas opciones farmacológicas actualmente disponibles frente al insomnio, todas las cuales deben ser evaluadas en relación a su potencial riesgo-beneficio, se definirán a continuación. No hay que olvidar que el tratamiento de las patologías concomitantes y del insomnio no es excluyente, sino complementario en algunos casos.

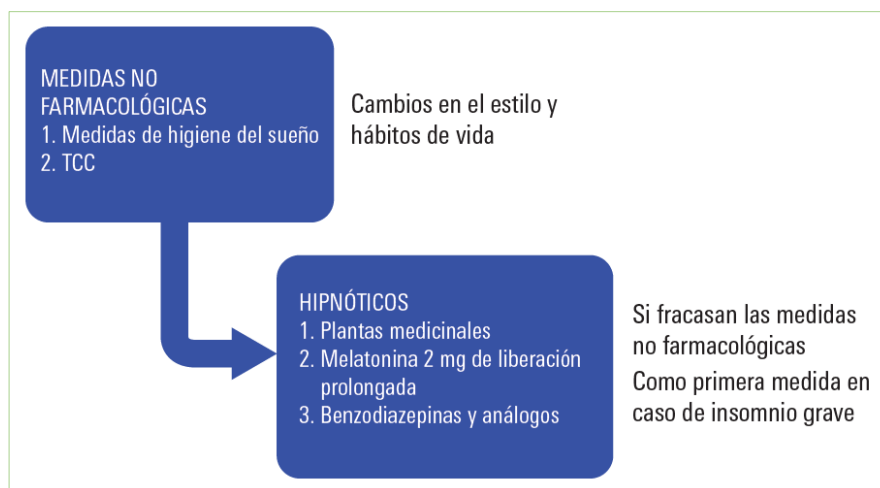


Figura 4. Algoritmo de tratamiento del trastorno de insomnio. TCC: terapia cognitivo-conductual. Tomada de (Molina *et al.*, 2019).

Farmacoterapia del insomnio

El uso de los llamados **fármacos hipnóticos** para tratar el insomnio se fundamenta en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al insomnio primario (no del todo conocidos), de modo que pretenden modificar en uno u otro sentido el desequilibrio entre la inhibición de los sistemas mantenedores de la vigilia y los encargados de activar los sistemas generadores del sueño. A grandes rasgos, la mayoría de los agentes farmacológicos ejercen un efecto potenciador del sistema inhibitorio gabaérgico (BZD, los fármacos Z, extractos de valeriana), si bien otras estrategias buscan interferir con la regulación de los ciclos de sueño/vigilia (melatonina) o bien se aprovechan de la observación de la somnolencia inducida por algunos principios activos originariamente comercializados con otro fin (difenhidramina y doxilamina).

La selección individualizada de uno u otro medicamento estará condicionada por diversos factores, como la respuesta a tratamientos pasados, el objetivo del tratamiento, el perfil de eficacia y tolerabilidad de los fármacos, los síntomas que presenta el paciente o su comorbilidad. La selección del tratamiento más adecuado debe considerar que el insomnio es un problema no solo nocturno, sino que afecta a la calidad de vida y funcionalidad diurna de los pacientes. En muchos casos, los pacientes que

consultan por insomnio crónico llevan haciendo un uso prolongado de depresores del SNC como las benzodiazepinas, hecho que hay que intentar evitar, ya que hay estudios que demuestran que en España se produce un abuso de prescripción de benzodiazepinas.

Si es posible, el uso de agentes hipnóticos debe realizarse en monoterapia, a la menor dosis posible y durante periodos cortos o de forma intermitente. Pero, incluso con ese uso "ideal", estos fármacos pueden empeorar el rendimiento diurno y provocar efectos adversos a corto y largo plazo. El empleo de antidepresivos o antipsicóticos sedativos está solo justificado cuando existe una patología concomitante que justifique el empleo de estos medicamentos (Álamo *et al.*, 2016).

Aunque pueda parecer lo contrario, no es fácil determinar de forma objetiva la respuesta de los agentes hipnóticos en el tratamiento del insomnio, por lo que ha sido preciso desarrollar herramientas metódicas que permitan medir de forma precisa la respuesta clínica. Una de las más empleadas actualmente en los ensayos clínicos con agentes hipnóticos es el *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ), que incluye diez escalas analógicas visuales (VAS, *visual analogic scale*) de 10 cm⁶ referidas a varios dominios de la calidad y cantidad del sueño, y del

⁶ El paciente indica un punto entre 0 y 10 cm, cuantificando su percepción de cada tema consultado.

comportamiento durante el día, que recogen directamente la percepción de cada paciente. Los dominios son: inducción del sueño (*getting to sleep, GTS*; cuestiones 1-3), calidad del sueño (*quality of sleep, QoS*; 4-5), despertar tras el sueño (*awake following sleep, AFS*; 6-7) y comportamiento tras despertar (*behaviour following waking, BFW*; 8-10).

1. Benzodiazepinas

Con un perfil de seguridad mejorado, las benzodiazepinas (BZD) sustituyeron a los barbitúricos en muchas indicaciones gracias a una eficacia como fármacos ansiolíticos que se manifestaba poco tiempo después de comenzar el tratamiento. Por su capacidad de producir somnolencia, amnesia y depresión generalizada del SNC, junto con su potencial de dependencia y abuso, fueron cediendo terreno en el tratamiento de la ansiedad a los fármacos más usados en la actualidad en esa indicación (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros fármacos clasificados originalmente como antidepresivos). Pero las propiedades sedantes de las primeras BZD encontraron utilidad en el tratamiento del insomnio, cuya incidencia está asociada tanto con la ansiedad como con la depresión. Este ejem-

plo ilustra el solapamiento histórico entre fármacos ansiolíticos e hipnóticos, que en muchas ocasiones se clasifican y explican conjuntamente. A pesar de que hoy en día existen hipnóticos que carecen de efectos ansiolíticos específicos, el grupo de fármacos más importante sigue siendo el de las BZD, las cuales han contribuido enormemente a comprender parte de la neurotransmisión mediada por el GABA (principal neurotransmisor inhibitor del SNC de los mamíferos).

La estructura química básica de las BZD, a la que deben su nombre, consiste en un anillo de 7 miembros, con 2 átomos de nitrógeno (generalmente 1,4-diazepina), al que está fusionado un anillo de benceno y en cuya posición 5 está unido un grupo fenilo. Los 4 sustituyentes restantes se pueden modificar sin que se pierda actividad, originando una amplia diversidad estructural (Figura 5). Se han sintetizado multitud de BZD, pero en la actualidad “solo” una veintena está disponible comercialmente para su uso en España, todas con acciones farmacológicas semejantes, pero con cierto grado de selectividad –las diferencias más relevantes son las referidas a las propiedades farmacocinéticas– que se traduce en indicaciones más concretas para algunos derivados.

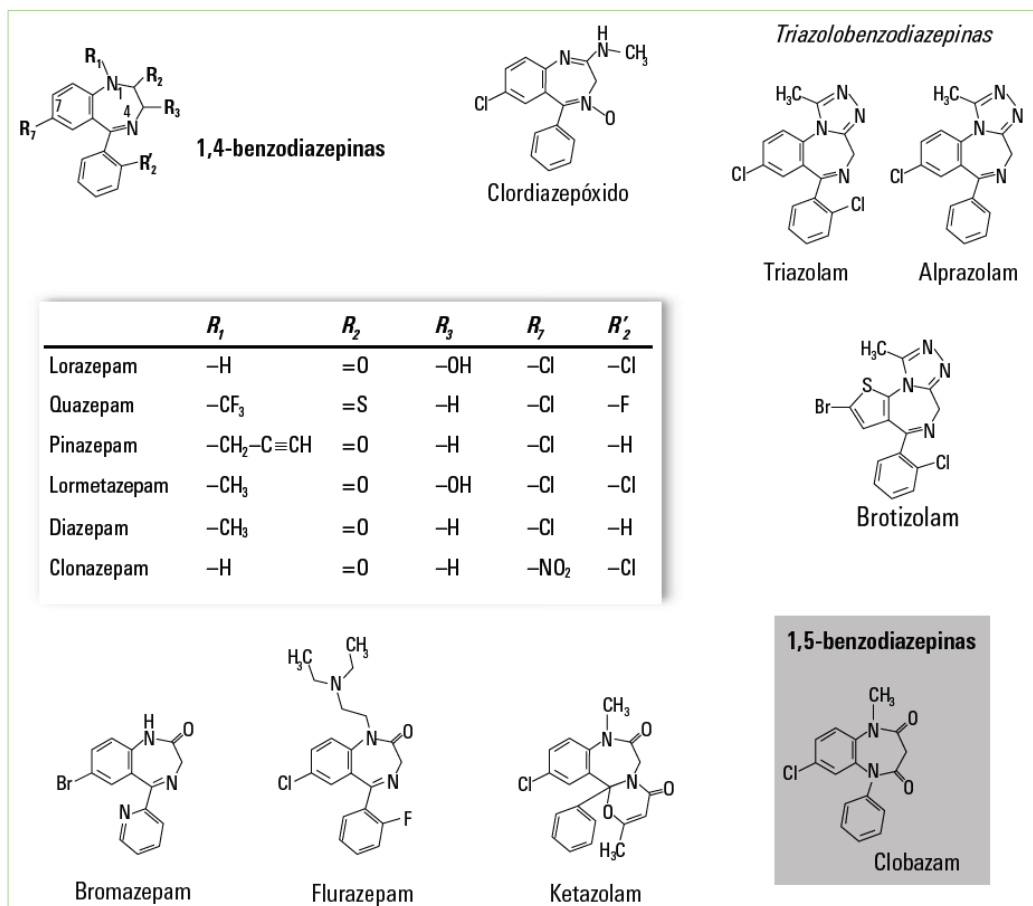


Figura 5. Estructura básica de las 1,4-benzodiazepinas y ejemplo de una 1,5-benzodiazepina. En el cuadro se recogen los sustituyentes de algunas de las 1,4-benzodiazepinas más simples. Tomada de (Díaz *et al.*, 2019).

Todas ellas comparten **mecanismo de acción** como **agonistas gabaérgicos**: mediante su fijación al receptor ionotrópico GABA_A en un sitio de unión diferente al del GABA, que actúa como modulador alostérico, las BZD incrementan la afinidad del GABA por el receptor –cuando el poro está abierto– facilitando la apertura del canal de cloruro. Ello se traduce en un aumento de la frecuencia de apertura del canal inducida por GABA, sin producir cambios en la conductancia o el tiempo medio de apertura, y, en última instancia, **potencian la respuesta inhibitoria sobre el SNC**. Este mecanismo alostérico explica el bajo grado de toxicidad aguda de estos hipnóticos, ya que no pueden ocasionar la entrada de iones cloruro en ausencia de GABA.

En base a ello, los principales efectos farmacológicos de las BZD son: a) reducción de la ansiedad y la agresividad; ii) inducción del sueño y sedación⁷; iii) reducción del tono muscular y la coordinación motora; iv) acción anticonvulsivante; y v) amnesia anterógrada (dependiendo del fármaco y la dosis). El mayor conocimiento de la farmacología del GABA y sus receptores ha permitido el desarrollo de fármacos cada vez más selectivos, con la intención de potenciar alguno de los efectos de interés terapéutico y limitar los adversos o innecesarios. A este respecto, de las 16 subunidades diferentes –clasificadas en 7 familias– que pueden conformar el receptor GABA_A (aunque la mayoría de los expresados en el cerebro se componen de 2 subunidades α , 2 subunidades β y 1 subunidad γ), tiene un particular interés la subunidad $\alpha 3$ del receptor, principalmente ligada al efecto hipnótico (Cuéllar, 2014).

Por tanto, aunque muchas BZD se emplean en otras indicaciones autorizadas, en la que aquí interesa es preciso destacar que **las BZD acortan el tiempo necesario para conciliar el sueño y aumentan la duración total del mismo**, aunque este último efecto aparece únicamente en sujetos que normalmente duermen < 6 h cada noche. Con la utilización de agentes que presentan una duración de acción media-corta se

puede evitar un efecto resaca pronunciado al despertar. En la actualidad, las BZD solo se recomiendan para cursos cortos de tratamiento del insomnio, siendo imprescindible reevaluar la eficacia y seguridad del tratamiento si se requiere una duración superior a 2 semanas. En líneas generales, presentan una buena absorción oral, siendo ésta su vía de administración preferida como hipnóticos; alcanzan la C_{máx} en aproximadamente 1 h, aunque algunas –como el lorazepam– se absorben más lentamente.

Un meta-análisis de 24 estudios clínicos con 2.417 participantes (Glass *et al.*, 2005) demostró que la calidad del sueño mejoró significativamente con las BZD, el tiempo total de sueño aumentó (una media de 25,2 min) y el número de despertares nocturnos disminuyó significativamente (0,63) con el uso de hipnóticos en comparación con el placebo. Sin embargo, los eventos adversos fueron más frecuentes entre las personas que utilizaron un hipnótico en comparación con el placebo: los de tipo cognitivo tuvieron una incidencia 4,8 veces mayor ($p < 0,01$), los psicomotrices 2,6 veces y los registros de cansancio diurno crecieron 3,8 veces ($p < 0,001$). A partir de estos datos, los autores concluyeron que las mejoras en el sueño con el uso de hipnóticos son estadísticamente significativas, pero la magnitud del beneficio es moderada; asimismo, el aumento del riesgo de eventos adversos también es estadísticamente significativo y de potencial relevancia clínica en las personas mayores en situación de riesgo de caídas y de deterioro cognitivo. Así pues, en adultos mayores de 60 años los beneficios de estos fármacos no justificarían el aumento del riesgo, sobre todo si tienen factores de riesgo adicionales de eventos adversos cognitivos o psicomotrices.

Las BZD más empleadas en el abordaje del insomnio son las de duración de acción corta-media –12-18 h– **lorazepam**⁸ (Lorazepam Desgen®, Lorazepam Vir®, Orfidal®, Placinoral® y

⁷ Algunas BZD se emplean como premedicación antes de la cirugía general o dental: en tales circunstancias sus propiedades ansiolíticas, sedantes y amnésicas resultan beneficiosas. Por ejemplo, midazolam (vía intravenosa) se usa con frecuencia para inducir la anestesia y es un fármaco con excelentes propiedades sedoanalgésicas ampliamente utilizado en la medicina de urgencias.

⁸ Representa más del 40% de todas las dosis de benzodiazepinas consumidas en España. Más información disponible en el informe "Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2010-2019", disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2018/>.

EFG, en comprimidos de 1, 2 o 5 mg) y **lormetazepam** (Aldosomnil®, Loramet®, Noctamid® y EFG, en comprimidos de 1 o 2 mg o gotas orales de 2,5 mg/ml), que carecen de metabolitos activos y tienen una semivida plasmática de eliminación de 8-12 h. Con indicación y uso principal como hipnóticos también destacan: **triazolam** (Halcion®, en comprimidos de 0,125 mg), una BZD de acción ultracorta de < 6 h y semivida de 2-4 h, y **flurazepam** (Dormodor®, en comprimidos de 30 mg), que representa una excepción, ya que, si bien la semivida del fármaco original es de solo 1 h, se considera una BZD de acción larga como consecuencia de la prolongada semivida de su metabolito desmetilado (60 h). En menor medida se emplean, en esa indicación autorizada, las siguientes BZD: **brotizolam** (Sintonal®, comprimidos de 20 mg), **clorazepóxido** (Huberplex®, comprimidos de 5, 10 o 25 mg), **clordiazepato** potásico (Tranxiliium® y EFG, varias presentaciones), **loprazolam** (Somnovit®, comprimidos de 1 mg) o **quazepam** (Quiedorm®, comprimidos de 15 mg).

En conjunto, una de sus principales características clínicas es el riesgo de **desarrollo de tolerancia**, o sea, la necesidad de ir escalando las dosis regularmente para mantener el efecto deseado. La tolerancia aparece con el uso continuado de todas las BZD, normalmente al cabo de 1-2 semanas, de forma generalmente más lenta que con los barbitúricos y en un grado modulado tanto por el número de receptores ocupados (dosis-dependiente) como por la duración de su ocupación por el fármaco, variable según su uso terapéutico: su uso en el insomnio suele relacionarse con una tolerancia de menor intensidad –en comparación con patologías que requieren un uso continuado, como la epilepsia–, ya que se administran por la noche para inducir el sueño y el sujeto está relativamente libre de fármaco durante el día. Un aspecto controvertido del uso de BZD deriva precisamente de la tolerancia: una vez que se ha originado, si se mantiene el tratamiento por la recurrencia de los síntomas del insomnio, puede llegar a resultar complicado distinguir los beneficios reales de un efecto placebo o de estar evitando

un síndrome de abstinencia por suspensión de la medicación.

En cualquier caso, el mayor inconveniente derivado del uso de las BZD es que producen **dependencia**, tanto psicológica como física. Así, la interrupción brusca de un tratamiento con BZD que haya durado semanas o meses puede producir un insomnio de rebote aumentado, junto con temblores, mareos, acúfenos, pérdida de peso y sueño alterado debido a una prolongación de la fase REM. Este **síndrome de retirada** (o de abstinencia) es de instauración más lenta que con los opioides, posiblemente debido a la mayor semivida plasmática de la mayoría de las BZD, aunque con las de acción corta la aparición es más abrupta en comparación con las de mayor semivida; con triazolam, por ejemplo, el efecto de retirada aparece al cabo de unas horas, incluso después de una única dosis, produciendo insomnio a primera hora de la mañana y ansiedad al día siguiente de haberlo utilizado como hipnótico, motivo por el cual ha sido retirado en muchos países. Los síntomas de retirada, físicos y psíquicos, dificultan que los pacientes dejen de consumir las BZD, aunque el deseo compulsivo derivado de una dependencia psíquica grave no constituye un problema importante. A fin de minimizar el riesgo de síndrome de abstinencia se recomienda una retirada gradual de las BZD bajando la dosis progresivamente, con una pauta general aceptada de reducción de 1/8 de la dosis (rango de 1/10 a 1/4) cada 15 días para la desescalada en BZD de vida media larga.

A su favor, en términos de seguridad, hay que indicar que una **sobredosis** de BZD es considerablemente menos peligrosa que la de otros ansiolíticos o hipnóticos, ya que causan sueño prolongado sin deprimir seriamente la respiración o la función cardiovascular, motivo por el que desbancaron en la práctica clínica a los barbitúricos. Dado que este tipo de agentes farmacológicos se emplean a menudo en intentos de suicidio, ésta es una ventaja relevante; sin embargo, pueden producir una depresión respiratoria grave potencialmente letal si se combinan con otros depresores del SNC, como el alcohol.

Afortunadamente, el efecto de las BZD se puede contrarrestar de forma rápida y efectiva administrando el antagonista flumazenilo⁹ por vía intravenosa; pero éste nunca debe usarse si las BZD se están empleando para tratar patologías

de elevado riesgo vital (por ejemplo, el estatus epiléptico) ni en intoxicaciones mixtas con antidepresivos, en que las BZD ejercen un efecto protector sobre la sintomatología (Díaz *et al.*, 2019).

2. Fármacos Z

Se trata de un grupo de fármacos con propiedades hipnóticas/sedantes similares a las de las BZD y prácticamente desprovistos de efectos ansiolíticos, cuya clasificación bajo este término proviene del hecho de que todos ellos comienzan por esta letra. El **zolpidem** (Dalparan[®], Stilnox[®] y EFG, en comprimidos de 5 o 10 mg), la **zopiclona** (Datolan[®], Limovan[®] y EFG, en comprimidos de 7,5 mg) y el **zaleplón** (no comercializado en España) son hipnóticos con estructuras no benzodiazepínicas: zolpidem es una imidazopiridina, zaleplón tiene una estructura pirazolopirimidínica y zopiclona es una ciclopirrolona (Figura 6).

Estos fármacos también comparten **mecanismo de acción**: actúan sobre el sitio receptor de las benzodiazepinas en varios subtipos de canales de cloruro operados por GABA, es decir, se unen a varios subtipos del receptor ionotrópico GABA_A y modulan la actividad del canal, favoreciendo su apertura una vez que se activa por GABA y potenciando los efectos inhibitorios de este neurotransmisor. Están indicados únicamente en el tratamiento a corto plazo del insomnio transitorio y crónico en adultos (incluyendo dificultades para iniciar el sueño, despertares nocturnos y despertar precoz), específicamente en aquellas situaciones graves o

incapacitantes, por ejemplo, cuando el insomnio está debilitando o causando ansiedad grave en el paciente.

El zolpidem, que induce sueño a dosis menores que las BZD, presenta una biodisponibilidad oral del 70% y su C_{máx} en plasma se alcanza entre media hora y 3 h, pudiendo retrasar ligeramente su absorción la presencia de alimentos; su acción hipnótica comienza a manifestarse entre 15 y 30 min tras la administración oral y su semivida de eliminación es de 2,4 h. Por su parte, la zopiclona (agonista parcial) presenta una semivida de 3,5-6 h. Es decir, ambos fármacos tienen una semivida corta, por lo que su utilidad se centra más en las formas de insomnio donde predomina la dificultad para iniciar el sueño. A este respecto, un meta-análisis realizado sobre 13 estudios conteniendo 65 comparaciones entre fármacos Z y placebo, con datos derivados de 4.378 pacientes de diferentes países, demostró que dichos fármacos disminuyen la latencia del sueño (medida mediante técnicas polisomnográficas) en unos 22 minutos de media (rango de -33 a -11 min) en comparación con placebo. En cambio, no se encontraron efectos significativos en el número de despertares, el tiempo total de sueño, eficiencia del sueño y la calidad subjetiva del mismo, en comparación con el placebo (Huedo-Medina *et al.*, 2012).

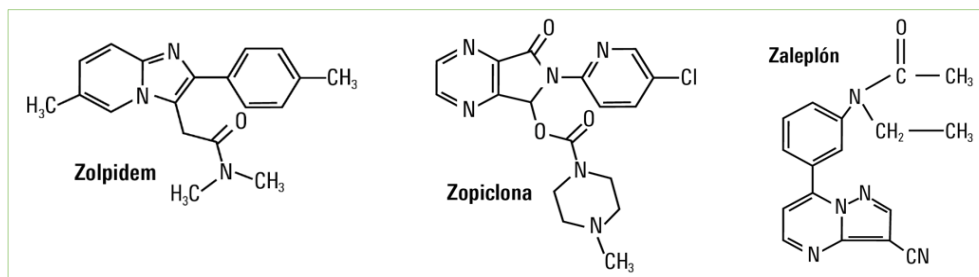


Figura 6. Estructuras químicas de zolpidem, zaleplón y zopiclona. Desde 2005 también está disponible en el mercado estadounidense un estereoisómero dextrorrotatorio activo de la zopiclona, con el nombre de eszopiclon.

⁹ La escasa duración de su vida media (40-80 min) hace necesaria su administración en perfusión venosa continua, ya que cualquier BZD tiene una duración mayor de sus efectos. En bolo intravenoso se usa en el diagnóstico diferencial del estado de inconsciencia de origen

desconocido, ya que en caso de deberse a la acción de BZD se observa respuesta favorable a los 1-2 min tras la administración. También se utiliza en la reanimación de anestesia.

La incidencia de sus efectos adversos está relacionada con la dosis utilizada y es mayor en pacientes ancianos. Como en el perfil toxicológico de las BZD, son frecuentes la somnolencia, los mareos, la cefalea y una disminución del estado de alerta, así como la amnesia anterógrada, que puede afectar al comportamiento. Ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y por lo general desaparecen con la administración continuada.

3. Antihistamínicos anti-H₁ o de acción central

La histamina es una amina con múltiples funciones biológicas, que es sintetizada principalmente por mastocitos y basófilos en tejido conectivo y mucosas, células similares a las enterocromafines en la región del píloro y neuronas en el hipotálamo posterior. En estas últimas, la histamina funciona como un neurotransmisor excitatorio que estimula la liberación de otros neurotransmisores mediante la activación de su receptor H₁. Por otra parte, su receptor H₃ actúa como un autorreceptor con efecto negativo (*biofeedback* negativo), de tal manera que la propia histamina inhibe a través de este receptor su propia liberación, así como la de otros neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, serotonina y noradrenalina), cuando su concentración es elevada. La histamina tiene otras funciones importantes en el cerebro, destacando la reducción del sueño y el aumento del estado de alerta (sus niveles son mayores durante la vigilia), la estimulación de la liberación de varias hormonas (vasopresina, entre otras), la regulación de la ingesta de agua y comida, el aumento de la actividad motora y cierto efecto analgésico.

Entre los antagonistas de los receptores H₁ o antihistamínicos anti-H₁, la **difenhidramina**¹⁰ (Soñodor difenhidramina®, en comprimidos de 50 mg) y la **doxilamina** (Dormidina®, Dormigen®, Dormikern®, Dormirel®, Doxilamina Apotex, Doxilamina Sandoz Care, Doximax®, Normodorm® y Soñodor Doxilamina®, en comprimidos de 12,5 o 25 mg) son fármacos de

menor potencia hipnótica que las BZD, pero que, sin embargo, son ampliamente usados en España para el tratamiento del insomnio ocasional (episodios puntuales) en adultos por incluirse en diversos medicamentos que se pueden dispensar sin receta médica y son susceptibles de publicidad al público (Figura 7). Difenhidramina también puede usarse en pacientes de entre 12 y 18 años, pero en tal caso bajo prescripción médica. La pauta habitual de ambos fármacos es de un comprimido aproximadamente media hora antes de acostarse, ya que en ambos casos los efectos hipnóticos aparecen dentro de la primera hora tras la administración (tan rápido como 30 min para la doxilamina) y el efecto máximo se alcanza entre las 2,5 h (doxilamina) y las 4 h (difenhidramina). No se aconseja su uso continuo durante más de 1 o 2 semanas.

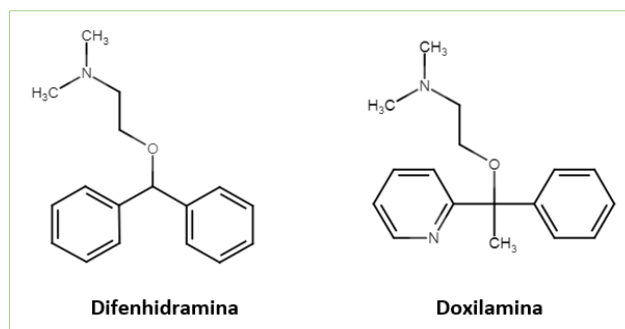


Figura 7. Estructuras químicas de difenhidramina y doxilamina.

Conviene hacer una llamada de atención al curioso hecho que en la historia de la farmacología cuenta ya con varios ejemplos: un efecto adverso común –como es la somnolencia– de algunos fármacos utilizados originalmente para el tratamiento de otras patologías (las manifestaciones alérgicas en el caso de los antihistamínicos anti-H₁) ha permitido reconducirlos hacia una indicación diferente. Es más, la identificación de esa reacción adversa estimuló el desarrollo de antihistamínicos incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica a fin de evitarla en el tratamiento antialérgico.

Aunque la evidencia disponible respalda que los anti-H₁ pueden tener un papel en el trata-

¹⁰ La difenhidramina también posee un efecto antivertiginoso. Aunque a día de hoy ha sido sustituida por fármacos como la betahistina

o sulpirida para tal indicación, sí que tiene utilidad para tratar la cinetosis, ya que el dimenhidrinato (Biodramina®) es una mezcla equimolar de difenhidramina y 8-cloroteofilina.

miento del insomnio a corto plazo en los adultos más jóvenes, se asocian con una serie de inconvenientes: la tolerancia se desarrolla rápidamente, pueden causar una disminución del rendimiento laboral –por somnolencia residual– al día siguiente de su uso, y presentan un marcado efecto anticolinérgico, con riesgo de sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento. Aunque es poco probable que lleguen a manifestarse otros efectos anticolinérgicos más relevantes con las dosis utilizadas en esta indicación (como taquicardia, retención urinaria, etc.), con el fin de limitar este perfil toxicológico se han ensayado otros agentes con actividad antihistamínica H₁ central, pero sin acciones anticolinérgicas. En concreto, la utilización del antidepresivo doxepina en dosis bajas (3-6 mg) parece producir una reducción significativa de la duración de los despertares tras un primer sueño, un aumento de la eficiencia y de la duración del sueño, pero con escaso efecto sobre el tiempo de latencia; no obstante, en España no está autorizada esta indicación de doxepina, ni las dosis citadas.

4. Agonistas de los receptores de melatonina

Según se ha indicado anteriormente, la **melatonina** o N-acetil-5-metoxitriptamina es una hormona que se sintetiza y secreta de forma natural en la glándula pineal, fundamentalmente por la noche (en un proceso en el que el ciclo luz-oscuridad es el estímulo sincronizador principal), y está implicada en la inducción del sueño y en la regulación cerebral de los ritmos circadianos. Se ha postulado que el **efecto hipnótico** de la melatonina administrada exógenamente podría deberse a una **combinación de varios mecanismos**: reducción de la temperatura corporal, modificación de los niveles cerebrales de neurotransmisores de tipo monoamina, normalización de los ritmos circadianos y efectos diversos sobre los receptores GABA_A (potenciación en los localizados en el núcleo supraquiasmático e inhibición en los hipotalámicos).

Dado que su semivida de eliminación en el organismo es muy breve, la melatonina fue inicialmente autorizada para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en adultos mayores de 55 años, edad a partir de la cual existe un descenso fisiológico de su producción y liberación. Su formulación como comprimidos de liberación prolongada (Circadine®, 2 mg¹¹) pretende imitar el patrón fisiológico de secreción de la hormona a lo largo de varias horas y superar la desventaja que supone su corta semivida en pacientes con despertares nocturnos. Administrada a la dosis recomendada de 2 mg/día, 1-2 h antes de acostarse (tras haber ingerido algún alimento) y durante un máximo de 13 semanas, la melatonina induce el sueño y mejora la calidad del mismo y la capacidad para funcionar normalmente al día siguiente. Además, en esta población goza de una buena relación riesgo/beneficio y tolerabilidad: estudios de farmacovigilancia han probado que muy raramente produce reacciones adversas (su tasa global de efectos adversos es inferior a placebo), y no se han detectado reacciones clínicamente significativas ni siquiera en caso de sobredosis (con hasta 300 mg). Sin riesgo de dependencia o insomnio de rebote, debe tenerse en cuenta que su efecto hipnótico puede sumarse al de otros fármacos sedantes (Álamo *et al.*, 2016).

En relación a la evidencia disponible hasta el momento, se pueden destacar las conclusiones de algunos meta-análisis de estudios clínicos publicados en la última década. Uno de ellos, realizado sobre 19 ensayos clínicos que incluyeron a 1.683 sujetos, encontró una reducción media de la latencia del sueño de 7,1 min (p < 0,001 en la comparación frente a placebo) y un aumento medio de la duración total del sueño de 8,3 min (p = 0,013); asimismo, la calidad global del sueño mejoró significativamente en los sujetos que tomaron melatonina, en comparación con placebo (Ferricioli *et al.*, 2013). Otra revisión sistemática y meta-análisis (Auld *et al.*, 2017), que analizó 12 ensayos clínicos controlados, aleatorizados y cegados, ha concluido en el mismo sentido: la evidencia más convincente

¹¹ Por lo general, en España la melatonina se encuentra comercializada como complemento alimenticio si la dosis contenida es menor de 2 mg, y como medicamento si la dosis es mayor o igual a esa ci-

fra. Es muy habitual que la melatonina en complementos alimenticios se combine con plantas con efecto sedante como la valeriana, pasiflora, espino blanco, amapola de California, lúpulo, tila o melisa.

se refiere a la eficacia de la melatonina exógena en la reducción del tiempo de latencia del sueño –tiempo medio transcurrido desde que el paciente se acuesta y hace intención de dormir, hasta que efectivamente alcanza el sueño– en el insomnio primario (con una reducción media de algo más de 5 min; $p=0,002$) y frente al síndrome de fases del sueño retardadas ($p<0,0001$).

No obstante, los datos clínicos disponibles apuntan globalmente a un efecto limitado sobre la duración (no alcanzaría los 15 min) y la calidad del sueño en los pacientes con insomnio primario, que además solo se manifiesta en una minoría relativa de pacientes: en líneas generales, parece que la tasa de respuesta con melatonina no es muy alta (alrededor de un tercio de los pacientes), siendo la diferencia con el placebo pequeña, aunque estadísticamente significativa, con un 14% de media. Con este último dato, se ha estimado que solo 1 de cada 9 pacientes tratados obtendría un resultado clínicamente superior a lo que produciría el placebo. Si bien no se dispone de comparaciones directas con otros agentes hipnóticos, se ha demostrado que la melatonina no tiene eficacia hipnótica clara en pacientes insomnes que tratan de discontinuar un tratamiento con benzodiazepinas (Cuéllar, 2014; Wright *et al.*, 2017).

En definitiva, **los efectos de la melatonina sobre el sueño son modestos** y muchos pacientes no llegan a beneficiarse de ellos, pero en quienes obtienen algún grado de mejora los efectos no parecen disiparse con su uso continuado. Aunque el beneficio absoluto en comparación con placebo es más pequeño que otros tratamientos farmacológicos para el insomnio, la melatonina tiene un papel en el tratamiento del insomnio debido a su perfil relativamente

benigno de efectos secundarios en comparación con estos agentes, particularmente en personas de edad y en aquellas en los que el ciclo de sueño-vigilia se encuentra alterado significativamente.

Cabe destacar que más recientemente se han aprobado en España nuevos medicamentos con melatonina para distintas indicaciones dentro de los trastornos del sueño: para el tratamiento a corto plazo del *jet-lagen* adultos (Melatonite® y EFG, en comprimidos de 2 o 3 mg) y para el abordaje del insomnio en niños y adolescentes de 2 a 18 años de edad con trastorno del espectro autista y/o *síndrome de Smith-Magenis* en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes (Slenyto®, en comprimidos de liberación prolongada de 1, 2 o 5 mg; aún no comercializado en España).

Finalmente, **ramelteón** es un análogo de la melatonina, estructuralmente relacionado con ésta (Figura 8), comercializado en EE.UU.¹² para el tratamiento del insomnio caracterizado por la dificultad para conciliar el sueño, en dosis de 8 mg administrados 30 min antes de ir a la cama. Se trata de un agonista con alta afinidad de los receptores MT₁ y MT₂ que, sin presentar efectos adversos significativos o efectos residuales, ha mostrado resultados clínicos relativamente modestos en comparación con otros hipnóticos. En ese sentido, un meta-análisis de 13 ensayos clínicos controlados (Kuriyama *et al.*, 2014), con datos de 5.812 pacientes con insomnio o síntomas de insomnio, concluyó que el impacto clínico de ramelteón es pequeño. En comparación con placebo, solo se observó una reducción significativa de -4,3 min de media en el tiempo de latencia del sueño, con una ligera mejora de la calidad del sueño, pero sin efecto sobre tiempo total del mismo ni eficacia a largo plazo. En términos de seguridad,

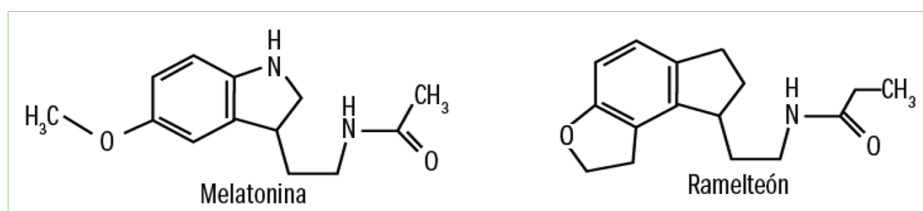


Figura 8. Estructuras químicas de melatonina y ramelteón.

¹² Su autorización en la UE fue rechazada por la EMA en 2008 al considerar este organismo regulador que la documentación clínica aportada no había demostrado suficientemente la eficacia de ramelteón, en la que solo se había tenido en cuenta un aspecto del

insomnio (el tiempo hasta la conciliación del sueño). El CHMP de la EMA consideró que los beneficios de ramelteón en el tratamiento del insomnio primario no superaban a los riesgos derivados de su uso.

solo la somnolencia tuvo una frecuencia significativa.

Hay que apuntar aquí que otro análogo del anterior, el **tasimelteón**, ha sido autorizado en la UE por la EMA (Hetlizo®, medicamento huérfano aún no disponible en España) para el tratamiento del trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 h (o “no-24 h”) en pacientes adultos completamente ciegos. Este fármaco es un regulador del ciclo circadiano que ajusta el reloj endógeno central en el núcleo supraquiasmático –responsable de regular la secreción de melatonina y cortisol y sincronizar la homeostasis metabólica y cardiovascular– al actuar también como un agonista doble del receptor de melatonina, con actividad selectiva en los receptores MT1 y MT2.

Y, antes de terminar con los “fármacos de síntesis química”, aunque no se pueda enmarcar en este grupo de agonistas de la melatonina, se debe citar el **suvorexant** (Belsomra®), una molécula novedosa aprobada por la FDA para su uso en EE.UU. –no en Europa– en el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultades en el inicio o en el mantenimiento del sueño. Se trata de un antagonista selectivo y dual de los receptores de la hipocretina u orexina OX1R y OX2R que, al impedir la señalización mediada por dicho neuropéptido –fundamental en la promoción de la vigilia–, favorece el sueño. En un ensayo aleatorizado y controlado de fase 3 (Michelson *et al.*, 2014), el tratamiento con suvorexant durante 1 año, con una tolerabilidad similar a placebo (solo mayor incidencia de somnolencia), demostró desde el primer mes una mejora significativa del tiempo total de sueño subjetivo (+39 min vs. +16,0 min con placebo) y una reducción de la latencia del sueño (-18,0 min vs. -8,4 min). No obstante, se ha postulado que el antagonismo de los receptores de orexina podría conllevar cierto riesgo de eventos adversos relacionados con signos relacionados con la narcolepsia/cataplejía [ver apartado de Narcolepsia].

5. Plantas medicinales

El potencial de la fitoterapia en el tratamiento del insomnio es comúnmente conocido. Destaca entre todas las posibilidades el empleo de las partes subterráneas –raíces, rizomas y estolones– de la **valeriana** (*Valeriana officinalis* L.,

familia *Valerianaceae*), siendo ésta la especie sobre la que se han realizado más estudios para comprobar sus efectos farmacológicos. Dichos efectos se deben a dos tipos de principios activos; por una parte, tiene un contenido del 0,3-2,0% de aceite esencial, formado fundamentalmente por ésteres de ácido valeriánico e isovaleriánico con alcoholes como borneol y eugenol, también aparecen sesquiterpenos como valerenal, valerenona y valerianol; y por otra, presenta una cantidad del 0,5-2,0% de iridoïdes, conocidos como *valepotriatos* (dihidrovaltrato, valtrato, isovaltrato, etc.), que son compuestos muy inestables y se descomponen por calor, humedad o pH ácido, dando lugar a aldehídos conocidos como *baldrinales* (baldrinal, homobaldrinal, valtroxal). El aceite esencial ha demostrado tener efectos antiespasmódicos, mientras que los valepotriatos son sedantes.

El mecanismo de acción de la valeriana es complejo y no está totalmente esclarecido, aunque podría actuar a nivel pre y postsináptico. Los resultados de algunos ensayos *in vitro* han sugerido que los valepotriatos inhiben la *GABA transaminasa*, disminuyendo la degradación del GABA; también podrían aumentar su liberación a los espacios sinápticos y disminuir su recaptación pre-sináptica. Además, en la valeriana se han detectado grandes cantidades de glutamina, que podría ser captada por las neuronas y transformada en GABA. Finalmente, otros estudios *in vitro* han evidenciado que el *hidroxi-pinorresinol* es capaz de fijarse a las mismas subunidades a las que se unen las BZD, ejerciendo un efecto agonista y estimulando así la transmisión GABAérgica. Se ha hipotetizado que dichos efectos podrían ser debidos también al ácido valeriánico o a los propios baldrinales (Carretero, 2013).

Diversos extractos hidroalcohólicos de valeriana se incluyen en España en medicamentos tradicionales a base de plantas formulados como comprimidos, cápsulas o solución oral (Normoval®, Sabelin®, Sedisleep® o Valdispert®, entre otros). La dosis recomendada en casos de insomnio oscila entre 50 y 360 mg (dependiendo del tipo de preparado) al acostarse; los comprimidos y las cápsulas se deben tragar enteros, sin masticar, acompañadas con líquido. Es preciso subrayar que, en ocasiones, cuando se utiliza por periodos prolongados de

tiempo, la valeriana presenta un efecto paradójico de estimulación nerviosa que cursa con ansiedad e insomnio, motivo por el cual se aconseja tomarla al menos 2 h antes de acostarse. Es una planta medicinal bastante segura (su toxicidad aguda se considera baja¹³), y con poca frecuencia da lugar a náuseas y vómitos; sin embargo, tras su uso continuado por largos periodos, podrían aparecer arritmias, cefalea, nerviosismo, insomnio y midriasis. También se debe llamar la atención sobre el riesgo de que algunos preparados a base de extractos de valeriana comercializados como complementos alimenticios, a diferencia de los medicamentos estandarizados, pueden incluir compuestos hepatotóxicos, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con daño hepático.

La parte empleada en fitoterapia de la **tila** (*Tilia cordata* Mill., familia *Tiliaceae*) es la inflorescencia de la planta (compuesta por una bráctea muy grande desde la que sale un pedúnculo que acaba en una cima terminal con 3-5 flores blancas amarillentas muy olorosas), rica en mucílagos con estructura de *arabinogalactano* (3-10%), que le confieren propiedades demulcentes y antitusivas; también presenta flavonoides (kenferol, tilirósido, quercetol, hiperósido) y trazas de aceite esencial. Tradicionalmente se ha utilizado como sedante, sola en infusión o en combinación. Es, junto con la valeriana, la especie vegetal de la que más tradición como sedante hay en España. Su uso se considera seguro, incluso para embarazadas, madres lactantes y niños.

La **melisa** (*Melissa officinalis* L., familia *Lamiaceae*) es una de las especies vegetales cuyo uso más se está extendiendo como hipnótico-sedante en la actualidad. Es rica en un aceite esencial compuesto fundamentalmente por geranial, neral, citronelal y limoneno; este aceite esencial tiene una composición similar al del limón y le confiere un olor afín a esta fruta, sobre todo cuando se frota la hoja. Los efectos sedantes son atribuidos al aceite esencial, aunque hay pocos estudios controlados y la utilización de la misma se basa solo en su uso tradicional. Algunos autores han sugerido que el aceite

esencial puede ser teratógeno y epileptógeno, aunque no se han descrito casos clínicos que lo confirmen; no obstante, se recomienda no utilizarla en embarazadas y madres lactantes, debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad en estas condiciones. Se incluye en varios medicamentos de uso por vía oral (por ejemplo, Melisa Arkopharma® y Nervika®, este último en combinación con valeriana) autorizados para el tratamiento sintomático de los estados temporales y leves de nerviosismo y de la dificultad ocasional para conciliar el sueño de origen nervioso en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

La **pasiflora** (*Passiflora incarnata* L., familia *Passifloraceae*) es una liana trepadora natural de la selva amazónica de la que se usa con fines medicinales la sumidad aérea, constituida por los tallos, las hojas y, en ocasiones, las flores. Presenta trazas de alcaloides indólicos (harmalo, harmalina y harmalol), flavonoides (apigenina, luteolina, vitexina, saponarina) y derivados de la γ -pirona (maltol, etilmaltol). Se han demostrado ciertos efectos sedantes, aunque se desconoce a qué principios activos se debe la actividad. Incluida en medicamentos tradicionales a base de plantas (Sedistress®, en comprimidos), se utiliza para reducir los síntomas moderados del estrés mental –como el nerviosismo, la inquietud o la irritabilidad– y para facilitar el sueño en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

La **amapola de California** (*Eschscholtzia californica* Cham., familia *Papaveraceae*) contiene en sus partes aéreas floridas alcaloides isoquinoleínicos en cantidades importantes (0,5%), tales como californidina, californina, coptisina, escolina, escolzina o escoltaidina. Se ha descrito que esta especie tiene ciertos efectos inhibidores de la monoamino-oxidasa, por lo que puede aumentar los efectos de las catecolaminas. Es por ello que debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma, ya que podría aumentar la presión intraocular. De igual modo, algunos de sus alcaloides pueden ser ligeramente oxicíticos, por lo que no se recomienda utilizarla durante el embarazo. En base a su uso

¹³ La administración de dosis de valeriana 20 veces mayores a las recomendadas solo se ha asociado con síntomas poco relevantes, como espasmos abdominales, náuseas, vómitos, fatiga y midriasis.

tradicional los medicamentos (Amapola de California Arkopharma®) solo deben usarse como ayuda para mejorar el sueño en adultos.

Por otra parte, las sumidades floridas del **espino blanco** (*Crataegus monogyna* Jacq., familia *Rosaceae*) son ricas en flavonoides (1-2%), destacando cuantitativamente el hiperósido (0,28%), aunque en menor medida pueden aparecer otros como vitexina y orientina (alrededor del 0,2%). Extractos de esta planta han demostrado en ensayos con animales tener efectos hipnóticos, así como una cierta actividad cardiotónica, antiarrítmica y vasodilatadora. Por tanto, al actuar también como sedante, es de utilidad en caso de insomnio y nerviosismo asociado a taquicardias y palpitaciones, aunque su uso podría resultar peligroso en pacientes tratados con digoxina, ya que podría potenciar los efectos de ésta. Se desaconseja utilizarla durante el embarazo, en madres lactantes y en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos que avalen su eficacia y seguridad.

Finalmente, se deben citar otras plantas que han sido empleadas en medicina tradicional por sus propiedades hipnótico-sedantes y que pueden tener cierta utilidad terapéutica en insomnio. Entre ellas, sobresalen el **naranja amargo** (*Citrus aurantium*), concretamente sus

flores conocidas como azahar y su preparación *agua de azahar*, y el **lúpulo** (*Humulus lupulus*), de la que se utilizan sus inflorescencias femeninas ricas en aceite esencial, si bien se desconocen los principios activos responsables de la actividad hipnótico-sedante. Además de las anteriores, han atraído interés en etnofarmacología como hipnóticos otras especies como la hierbaluisa (*Lippia citriodora*), la amapola (*Papaver rhoeas*) o la lavanda (*Lavandula angustifolia*).

Es común el empleo de varias de las plantas previamente citadas en combinación entre sí; como mero ejemplo, el medicamento en cápsulas Tranquigor® es una combinación de extractos de lúpulo y valeriana con indicación para el tratamiento sintomático de la dificultad ocasional para conciliar el sueño. En resumen, muchos autores apuntan a que el uso de plantas medicinales en el tratamiento del insomnio no se ve respaldado por suficiente evidencia científica de buena calidad, pero en algunas personas sí pueden ser efectivas (Molina *et al.*, 2019). Como norma general, se recomienda que, en caso de que el paciente inicie un tratamiento de este tipo –sin necesidad de prescripción médica– y no respondiera, debe ser derivado al para recibir atención médica y evaluar otras opciones terapéuticas.

NARCOLEPSIA

GENERALIDADES

A grandes rasgos, la narcolepsia es una enfermedad neurológica rara, poco común pero crónica, que afecta la regulación del sueño y la vigilia, y cuyas dos características clínicas cardinales son la **somnolencia diurna excesiva** (EDS, por sus siglas en inglés) y la **cataplejía** (o catalepsia). Clasificado según la ICSD-3 como un trastorno central de hipersomnolencia, se considera la segunda causa mayoritaria de somnolencia diurna tras la apnea obstructiva del sueño y es, a menudo, extremadamente incapacitante, ejerciendo un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes afectados, al interferir con todos los aspectos de la vida, tanto en el entorno profesional/laboral como en entornos de ocio o relaciones sociales.

Se estima que la prevalencia de narcolepsia con cataplejía, similar entre hombres y mujeres, oscila entre el 0,02 y el 0,05% de la población – entre 25 y 50 casos por cada 100.000 habitantes–, tanto a nivel global (está reconocida como enfermedad rara por parte de la OMS) como en Europa y en España, aunque probablemente sea más alta debido al infradiagnóstico. La edad de comienzo más habitual es entre los 10 y los 20 años, si bien se considera que el tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico es de unos 5-15 años; esto es posiblemente debido a la errónea concepción popular de que la somnolencia no es un indicativo de enfermedad.

Su etiopatogenia no está del todo clara. Hace unos años se sugirió que estaba asociada a una hipersensibilidad anormal a la acetilcolina junto con una deficiente actividad monoaminérgica (dopamina y noradrenalina) a nivel del SNC, si bien a día de hoy se plantea la hipótesis de que el mecanismo subyacente clave es un **déficit de hipocretina**, también llamada orexina (recibe ese nombre por su probable implicación en la regulación de la homeostasis energética y nutricional), un neuropéptido producido

por los núcleos talámicos que actúa como estimulador de la vigilia mediante el mantenimiento del tono monoaminérgico. Así, en la actualidad se reconocen dos **formas clínicas** de narcolepsia: un tipo 1 causado por la pérdida de neuronas hipotalámicas que producen las orexinas A y B, y un tipo 2 de origen desconocido (AEMPS, 2017).

Pero, incluso asumiendo esta hipótesis bioquímica de disminución de la neurotransmisión hipocretínica, el defecto que provoca tal condición no ha sido identificado. En un pasado, la narcolepsia fue considerada como una alteración hereditaria, habiéndose confirmado en estudios más recientes que no se trata, al menos completamente, de una enfermedad de origen genético¹⁴. Más bien parece evidente la implicación de otros factores de tipo ambiental capaces de provocar la activación de uno o varios genes potencialmente responsables de su desarrollo clínico. A principios de los años 80 se demostró que la enfermedad estaba relacionada con el gen *HLADR2*, presente en el 95-98% de los pacientes de raza blanca caucásica con narcolepsia, pero en solo algo menos del 35% de los pacientes de otras razas. Estudios genéticos posteriores demostraron que existe otro gen más estrechamente asociado a ella en pacientes de cualquier raza: el gen *HLADQB*0602*. La asociación con un gen de tipo *HLA* o antígeno leucocitario humano –relacionado con muchas patologías autoinmunes– sugiere un posible papel del sistema inmunitario en la fisiopatología de la narcolepsia. Sin embargo, no se ha podido confirmar aún la etiología autoinmune de la enfermedad (¿destrucción autoinmune de las neuronas que contienen hipocretina en el hipotálamo lateral?), probablemente porque puede afectar solo a una pequeña área del cerebro, sin otras manifestaciones bioquímicas.

Según se ha sugerido previamente, la narcolepsia se caracteriza desde el punto de vista clínico por **ataques de sueño diurnos irresistibles** de

¹⁴ Entre los gemelos homocigóticos en los que uno de ellos sufre narcolepsia, solo el 30% de la pareja gemelar padece la enfermedad. Es más, el riesgo de que un familiar en primer grado de un paciente

padezca la enfermedad es de solo el 1-2%. No obstante, este riesgo es entre 20 y 40 veces mayor que entre la población general, y se han observado familias con varios componentes afectados.

corta duración, normalmente de menos de 15 minutos. Los pacientes presentan una **alteración en la regulación del sueño REM**, el cual puede estar presente en cualquier momento del día, incluso interfiriendo con las fases de vigilia. Así, se originan estados intermedios entre el sueño y la vigilia particulares –en un número de crisis a lo largo del día muy variable entre pacientes– que no incrementan el tiempo total de sueño, por lo que es frecuente que el paciente se despierte varias veces por la noche; a veces, los episodios nocturnos de sueño son interrumpidos por intensas pesadillas.

La expresión máxima de este trastorno del sueño en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes narcolépticos es la **cataplejía**: se caracteriza por episodios de parálisis súbita parcial o total de todos los músculos voluntarios (en ocasiones solo afecta a las extremidades inferiores), sin que el paciente pierda la consciencia, a menudo desencadenados por emociones intensas o secundariamente a un evento estresante. La afectación con cataplejía sería exclusiva de la narcolepsia tipo 1, al menos al comienzo de la enfermedad. Asimismo, son frecuentes en los pacientes, especialmente en niños, las alucinaciones –visuales o auditivas– *hipnagógicas* (en la transición de la vigilia al sueño) y las *hipnopómpicas* (en la transición del sueño a la vigilia). En conjunto, estos efectos suponen un mayor grado de incapacitación que otras enfermedades neurológicas tradicionalmente consideradas, como la epilepsia. Dada la elevada afectación de la vida de los pacientes y el impacto social del trastorno (por

ejemplo, van a tener un riesgo incrementado de provocar accidentes profesionales o de tráfico), resulta muy importante el diagnóstico temprano que permita instaurar un tratamiento individualizado adecuado para el control de síntomas y un mejor manejo y seguimiento de los pacientes.

En cuanto a la evaluación clínica de potenciales tratamientos o de la evolución de un paciente con narcolepsia, no hay instrumentos sistemáticos y estandarizados específicos como ocurre en otras patologías. Se mide fundamentalmente la eficacia sobre la somnolencia diurna excesiva por dos vías posibles: i) desde un punto de vista subjetivo, a través de la *escala de somnolencia de Epworth (ESS)*, por sus siglas en inglés), una escala de 8 ítems en la cual se considera que una estrategia terapéutica es clínicamente relevante cuando induce una diferencia igual o mayor a 3 puntos, y no inferior a otro tratamiento cuando el margen es de 2 puntos incluyendo el intervalo de confianza al 95%; y ii) de manera objetiva, con pruebas como el *test de latencia de sueño múltiple (MSLT)* –que se considera positivo cuando el tiempo hasta dormirse es corto (valores orientativos entre < 5 y < 8 min) y hay al menos 2 periodos con sueño REM–, la *prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT)* y la *prueba de atención sostenida a la respuesta (SART)*. Otras variables evalúan el efecto sobre los ataques de cataplejía, como la *tasa de cataplejía* diaria o semanal (Van der Heide *et al.*, 2015).

TRATAMIENTO

Muchos pacientes, especialmente los afectados por la narcolepsia de tipo 1, requerirán un tratamiento a lo largo de toda su vida (Thomas *et al.*, 2015). En su abordaje, habrá que tener en cuenta que estos pacientes a menudo presentan comorbilidades, como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, trastornos psiquiátricos, dolor crónico músculo-esquelético y otras alteraciones del sueño, que también pueden requerir tratamiento específico.

Las **estrategias terapéuticas** actuales de la narcolepsia **no son curativas** y se basan en el con-

trol y **alivio de los síntomas**, específica y mayoritariamente orientadas al manejo de la somnolencia diurna excesiva, el síntoma más prevalente y problemático para los pacientes. Las medidas no farmacológicas (sobre todo, la realización de siestas programadas) pueden resultar útiles como complemento al tratamiento farmacológico, que clásicamente se ha basado en el empleo de **fármacos estimulantes** del sistema nervioso central (metilfenidato, anfetaminas) que aumentan la actividad monoaminérgica al actuar sobre receptores dopaminérgicos y noradrenérgicos, pero que

pueden tener efectos secundarios graves, principalmente en los sistemas cardiovascular y nervioso (hipertensión, taquicardia, ansiedad, depresión, manía, tics motores, etc.) y riesgo de trastornos por abuso y pérdida de peso. Conviene recordar que **metilfenidato** carece de la indicación autorizada en narcolepsia en España, pero se considera una de las opciones válidas de tratamiento en las guías terapéuticas disponibles a nivel internacional.

Actualmente, se acepta que la **elección en primera línea** del tratamiento de la narcolepsia es el **modafinilo** (Modiodal® y EFG, en comprimidos de 100 mg), un fármaco no anfetamínico de administración oral cuyo mecanismo de acción por el que favorece el estado de alerta no se comprende completamente, pero se sabe que, a diferencia de los estimulantes psicomotores clásicos, afecta predominantemente y con mayor selectividad a las regiones cerebrales implicadas en la regulación de la excitación, sueño, alerta y vigilia. Fue aprobado –en el año 1997– para el tratamiento de la somnolencia excesiva y se considera tan efectivo como los estimulantes del SNC en la reducción del sueño diurno, pero con mejor tolerabilidad y con bajo potencial de abuso. La dosis inicial recomendada es de 200 mg/día, pudiendo aumentarse hasta 400 mg/día en pacientes con respuesta insuficiente. El tratamiento por periodos prolongados debe someterse a una re-evaluación periódica, puesto que la eficacia de modafinilo a largo plazo no ha sido evaluada (> 9 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes con el uso de modafinilo (en todo caso, más leves y menos frecuentes que con los estimulantes) están relacionadas con trastornos del sistema nervioso (mareos, parestesias) y psiquiátricos (insomnio, nerviosismo, ansiedad, depresión), siendo la cefalea el evento adverso más común; en algún caso se han descrito erupciones cutáneas graves asociadas al uso del fármaco y se ha advertido de la conveniencia de realizar un electrocardiograma antes del tratamiento por el potencial riesgo cardiovascular (Barateau *et al.*, 2016).

Dado que hay discrepancias en cuanto a la eficacia de modafinilo sobre la cataplejía, para tratar esa manifestación, y también las alucinaciones hipnagógicas, se pueden emplear **antidepresivos tricíclicos** (imipramina, clomi-

pramina) o **antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (paroxetina, fluoxetina), que disminuyen el sueño REM. No obstante, la opción generalmente de primera línea **para tratar la cataplejía** –por ser el único fármaco aprobado por la EMA desde 2005 con la indicación expresa en adultos y niños a partir de 7 años– es el **oxibato sódico** (Anartex®, Xyrem® y EFG, en solución oral de 300 mg/ml), un depresor del sistema nervioso central de administración por vía oral que ha demostrado una capacidad para reducir de forma sustancial el número de ataques catapléjicos. También ejerce beneficios sobre la somnolencia diurna excesiva y la arquitectura del sueño (reduce la fragmentación del sueño nocturno), pero está asociado con síntomas importantes de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia.

Tampoco se conoce el mecanismo exacto por el cual el oxibato produce su efecto farmacológico, aunque parece que actúa promoviendo el sueño de onda lenta (delta) y consolidando el sueño nocturno, ya que, administrado antes de acostarse (a una dosis diaria de 4,5 g/día), aumenta las fases 3 y 4 del sueño y aumenta la latencia de sueño, mientras reduce la frecuencia de inicio de periodos de sueño REM. En su desarrollo clínico, que constó fundamentalmente de 4 ensayos con diseño apropiado y una duración del tratamiento de entre 4 y 8 semanas, el estudio pivotal reveló que, a una dosis máxima de 9 mg/día, el fármaco conseguía reducir en 16 el número de ataques semanales de cataplejía desde un valor basal de 23,5 (valores promedio), una eficacia significativamente superior a placebo (que solo los reducía en 4 desde un valor basal de 20,5 ataques semanales; $p=0,0008$). Su perfil de seguridad se considera aceptable, aun con la posibilidad de desencadenar reacciones adversas graves (depresión respiratoria y sedación profunda), siendo el potencial de abuso el principal inconveniente asociado a su uso. También puede empeorar algunas comorbilidades, como las alteraciones del ánimo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la enuresis o el sonambulismo, entre otras, si bien puede mejorar algunas como la obesidad y los trastornos del comportamiento asociados a la fase REM.

Sea como fuere, a día de hoy se considera que los tratamientos disponibles para abordar la

narcolepsia tienen grandes limitaciones y es necesario disponer de nuevas opciones terapéuticas. A este respecto, se acaba de comercializar en España a principios de 2021 un nuevo fármaco llamado **pitolisant** (Wakix®, en comprimidos de 4,5 o 18 mg), que es un potente antagonista/agonista inverso de los receptores H₃ de la histamina: mediante el bloqueo de dichos autorreceptores, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas y también potencia la liberación de acetilcolina, noradrenalina y dopamina. Puesto que la pérdida de neuronas secretoras de hipocretina en la narcolepsia se puede compensar al menos en parte por la activación de neuronas histaminérgicas –situadas mayoritariamente en el hipotálamo posterior, pero con proyecciones por todo el cerebro–, la acción de pitolisant sobre los receptores H₃ ejerce una potenciación prolongada de la transmisión histaminérgica capaz de aumentar el estado de alerta y vigilia. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de la narcolepsia con o sin cataplejía en adultos.

La eficacia del fármaco en la indicación y dosis autorizadas ha sido contrastada mediante dos ensayos pivotaes multicéntricos de fase 3 y con un diseño adecuado: aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados por placebo y modafinilo, de 8 semanas duración. En uno de ellos, pitolisant mostró superioridad sobre placebo en términos de reducción de la somnolencia diurna excesiva, con una diferencia media tras ajuste a valores basales de -3,3 puntos ($p < 0,05$) en la escala ESS. No alcanzó, en cambio, significación estadística en el otro ensayo (diferencia de solo -1,9 puntos; $p = 0,065$), posiblemente por la diferencia en las dosis estudiadas. Los resultados de las variables secundarias –por ejemplo, la tasa de respondedores según la puntuación ESS o la capacidad de mantener la vigilia según la escala MWT– respaldan su superioridad sobre placebo. Además, los hallazgos de un estudio de soporte reafirman su beneficio sobre la cataplejía: reduce a más de la mitad la tasa de episodios semanales tras 4 semanas de tratamiento, desde 9,2 hasta 3,3 (vs. una reducción de 7,3 hasta 6,8 con placebo; $p < 0,0001$). Sin embargo, los ensayos pivotaes no pudieron demostrar la no-inferioridad de pitolisant frente a modafinilo: en uno de los estudios, incluso, la

diferencia entre sus efectos sobre la escala ESS fue de -2,75 puntos a favor de modafinilo, que se mostró más eficaz que pitolisant ($p < 0,002$). Pero hay que subrayar que, a diferencia de modafinilo, pitolisant sí ha demostrado actividad sobre la cataplejía.

En términos de seguridad, pitolisant exhibe una buena tolerabilidad: la proporción de pacientes tratados que reporta algún evento adverso (52%, la mayoría de casos leves a moderados) es ligeramente superior a la de placebo (41%) y similar a la de modafinilo (55%). La cefalea (11%) y el insomnio (9%) son las reacciones adversas más frecuentes y las que provocan más retiradas del tratamiento, aunque también destacan los trastornos gastrointestinales –náuseas, vómitos o diarrea–, psiquiátricos –ansiedad, irritabilidad o depresión– y aumento de peso. Con un riesgo no desdeñable de interacciones farmacológicas, pitolisant presenta un perfil de seguridad diferente al de modafinilo (menor gravedad, menor incidencia de algunas reacciones adversas y un aparente menor potencial de dependencia) y al de oxibato (menor potencial de abuso y menor riesgo de reacciones adversas graves).

En definitiva, pitolisant ha demostrado una eficacia superior a placebo en pacientes adultos con narcolepsia, siendo capaz de reducir significativamente la somnolencia diurna excesiva y la incidencia de la cataplejía, pero aún persisten ciertas dudas sobre la magnitud del beneficio clínico, sobre todo, por la limitación de los datos clínicos a largo plazo (en una enfermedad crónica que requerirá tratamientos prolongados). Así, puede considerarse por el momento como una nueva alternativa terapéutica a modafinilo u oxibato sódico en segunda línea, teniendo en cuenta las características individuales del paciente, su perfil de seguridad y posología (más cómoda que oxibato). Inaugura un mecanismo de acción en una enfermedad rara, pero representa solo un tratamiento sintomático que no va a variar sustancialmente la terapéutica. Los estudios poscomercialización y la farmacovigilancia serán esenciales para caracterizar en profundidad el balance beneficio-riesgo del nuevo fármaco a largo plazo y esclarecer su prometedor papel como una potencial primera línea en el tratamiento de la narcolepsia (Fernández-Moriano, 2021).

Por último, merece una breve mención otro fármaco activo por vía oral que ya ha sido autorizado por la EMA, pero no comercializado todavía en España: **solriamfetol** (Sunosi®). Indicado para mejorar la vigilia y reducir la somnolencia diurna excesiva en adultos con narcolepsia (con o sin cataplexia), o con apnea obstructiva del sueño refractaria a un tratamiento específico. No se han caracterizado por completo los mecanismos por los cuales es capaz de mejorar la vigilia, pero se ha sugerido que su efecto podría mediarse por su actividad como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina. En un estudio aleatorizado, doble ciego y con-

trolado con placebo, un tratamiento de 12 semanas con solriamfetol (150 mg/día) en pacientes con narcolepsia indujo una mejora significativa de la capacidad de mantener la vigilia –determinada una diferencia media de +7,7 min frente a placebo de la latencia del sueño en el test MWT– y una reducción notable de la somnolencia diurna excesiva, demostrada por una disminución media de -3,8 puntos de diferencia frente a placebo en la escala ESS ($p < 0,0001$), mejorando el estado clínico global de los pacientes.

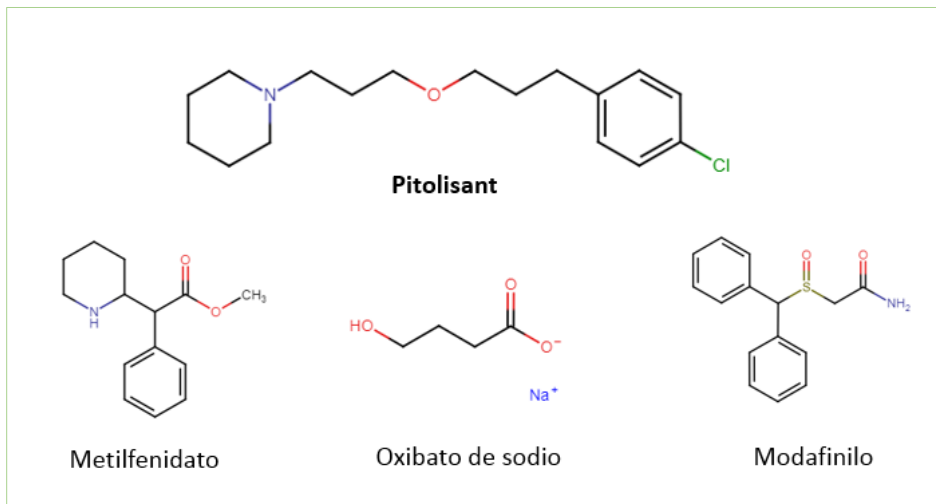


Figura 9. Estructuras químicas de los de fármacos usados para tratar la narcolepsia.

PREVENCIÓN

Habida cuenta de las limitadas opciones de prevención en la narcolepsia, más allá de intentar evitar los factores desencadenantes de los ataques de cataplejía que puedan conocerse (por ejemplo, episodios de estrés, emociones intensas, etc.), este punto toma mayor relevancia en el manejo del insomnio. A este respecto, cualquier opción terapéutica debe pasar necesariamente por una adecuada **higiene del sueño**, esto es, la realización sistemática de una serie de medidas relacionadas con el estilo de vida de la persona que buscan prevenir comportamientos afianzadores del insomnio y potenciar aquellos hábitos que mejoran la calidad del sueño (Merino et al., 2016). El concepto de higiene del sueño como una necesidad para alcanzar un sueño saludable que comporte una mejor calidad de vida ha planteado cuestiones interesantes, desde conceptos cuantitativos como cuántas horas hay que dormir, hasta todos aquellos factores cualitativos que ayudan a conseguir un mejor descanso, como la importancia de los horarios, el entorno ambiental, la alimentación y el deporte; se sabe que cada componente individual se relaciona con una mejor calidad y duración del sueño.

La instauración de una adecuada higiene del sueño es, pues, pilar del tratamiento y a la vez una medida profiláctica necesaria para evitar que se agudice el problema. Varios autores y organismos (como la Sociedad Mundial del Sueño) plantean para ello 10 pautas básicas:

1. Instaurar una regularidad de los horarios: establecer unas horas más o menos fijas para despertarse y acostarse todos los días, ya que los cambios constantes en los horarios de sueño aumentan la probabilidad de que se generen dificultades graves y crónicas para dormir.
2. Mantener unas condiciones ambientales adecuadas, entre las que destacan la temperatura (óptimamente alrededor de los 18-21°C), ausencia de ruidos y luz, o la selección siempre que sea posible de un colchón –de firmeza media– y almohada –ni muy alta ni de plumas– cómodos y al gusto. La importancia de la temperatura es clara: la temperatura corporal disminuye de forma paulatina al descenso del metabolismo basal, de modo que, al llegar a la fase REM, el hipotálamo deja de regularla y el organismo pasa a tener un comportamiento poiquilotermo; así, por ejemplo, una temperatura ambiente excesivamente fría promueve el movimiento corporal como medio de generación de calor, lo que predispone a la reducción de la duración del sueño y su interrupción. De igual modo, las luces brillantes por la noche pueden reducir la producción de melatonina, retrasando la conciliación del sueño.
3. Evitar comidas copiosas, demasiado picantes o con muchos azúcares cerca de la hora de acostarse, no siendo conveniente irse a la cama con hambre o sed. Lo más aconsejables es comer a horas regulares, y tomar algo ligero de cena antes de acostarse (por ejemplo, un vaso de leche o un yogur, ya que los productos lácteos contienen triptófano, que facilita la inducción al sueño).
4. Limitar la ingesta de sustancias con potencial efecto estimulante (tales como café, té, bebidas energéticas, tabaco-nicotina, etc.), especialmente por la tarde-noche a partir de las 17:00 h o unas 6 horas antes de irse a dormir. No es recomendable tratar de usar el alcohol como hipnótico, sino que se aconseja evitar su consumo por la noche (unas 4 horas antes de meterse en la cama), pues aunque puede inducir el sueño, acorta su duración.
5. Irse a la cama solo cuando se tenga sueño, intentando limitar el tiempo de permanencia en la cama a 7-8 horas, ya que permanecer en la cama durante mucho tiempo puede producir un sueño fragmentado y ligero.
6. Evitar el descanso diurno y las condiciones que lo favorezcan: en casos concretos, se puede permitir una siesta después de comer, de duración no superior a 30 minutos.
7. Realizar ejercicio físico de forma regular, preferiblemente suave (pasear, nadar o bicicleta) y al menos 3 horas antes de acostarse (para evitar su efecto estimulante).
8. En la medida de las posibilidades, evitar actividades excitantes en las horas previas a acostarse y también en la cama, como ver la televisión, usar dispositivos móviles, etc. La cama es fundamentalmente para dormir, no

para actividades que puedan distraer del sueño (incluyendo el trabajo). Este es un punto de especial relevancia en la población adolescente: si bien lo ideal sería apagar el móvil o dejarlo fuera de la habitación durante la noche, debe recomendarse la evitación del uso de dispositivos electrónicos con emisión de luz al menos 2 horas antes del horario de sueño habitual, y en tal caso, utilizar programas que cambien el espectro de emisión de luz de los dispositivos electrónicos desplazando la emisión de luz azul y verde hacia el amarillo, anticipando el momento de acostarse.

9. Implantar y seguir una rutina que nos prepare mental y físicamente para el momento

de ir a la cama, con tareas como lavarse los dientes, ponerse el pijama, preparar la ropa para el día siguiente, leer algo poco estimulante, etc.

10. Practicar rutinas de relajación antes de dormirse –como las técnicas de respiración– puede ser útil para conciliar el sueño. Algunos ejemplos clásicos son imaginarse que el abdomen es un globo que se hincha lentamente y luego se deshinch, o imaginar que pasan las nubes y en cada una escribe mentalmente una de sus preocupaciones para que se las lleve el viento.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir de forma sustancial al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes con trastornos del sueño, acaso con más posibilidades de actuación en relación a los afectados por insomnio. Teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, se comprende que los trastornos del sueño son enfermedades con un mayor o menor componente de cronificación y gran impacto en la vida diaria de los pacientes y, por tanto, son tratadas mayoritariamente en el ámbito ambulatorio, siendo en muchos casos necesario un tratamiento prolongado o crónico.

En ese contexto, y en mayor medida en el caso del insomnio (el trastorno del sueño que más frecuentemente refieren los pacientes en las farmacias), es la figura del farmacéutico comunitario la que cobra un especial interés, pues todos los medicamentos hipnóticos disponibles en España con esa indicación de tratamiento son de dispensación en farmacia comunitaria. Además, de las casi 200 presentaciones comerciales autorizadas, más de 50 corresponden a medicamentos no sujetos a prescripción médica, o de dispensación libre por el farmacéutico, como pueden ser muchos medicamentos tradicionales a base de plantas o aquellos con

principios activos como difenhidramina o doxilamina. Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La farmacia constituye un centro accesible y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa y veraz, pieza clave para aumentar la visibilidad de los trastornos del sueño en la sociedad, y ofrecer un servicio sanitario de máximas garantías y con la debida confidencialidad. Contribuye también a la detección precoz de agudizaciones del insomnio, a la promoción de un uso racional de los medicamentos hipnóticos y a facilitar su disponibilidad, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario también tiene una indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia, orientada principalmente al tratamiento de pacientes que han sido ingresados por complicaciones de sus trastornos de sueño o comorbilidades asociadas con ellos. Resulta clave su

participación en el equipo multidisciplinar encargado del abordaje, por ejemplo, de patologías como la narcolepsia, teniendo en consideración que fármacos como el oxibato sódico o el pitolisant son de dispensación exclusiva (o casi) en hospital.

Dado el alto impacto socio-sanitario y económico que tienen los trastornos del sueño, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios y la necesaria coordinación con otros profesionales sanitarios de atención primaria y especializada (elaboración de protocolos y guías, unificación de criterios entre los diferentes profesionales, historia clínica compartida, etc.), se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje y asesoramiento práctico a los pacientes o, en su caso, a los familiares.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

A la hora de afrontar un episodio agudo o crónico de insomnio, el farmacéutico debe transmitir al paciente, con la sensibilidad adecuada a cada caso, una información clara, concisa y rigurosa de lo que es el trastorno, de cómo puede prevenirse, de las enfermedades con las que puede relacionarse y de las posibles complicaciones que pueden surgir si no se atiende adecuadamente su presencia. En el caso de un paciente con narcolepsia, es conveniente dejar claro que se trata de un trastorno crónico con escasas posibilidades de prevención, pero que puede ser controlado eficazmente con un tratamiento apropiado y una buena adherencia al mismo. El objetivo inicial en ambos casos es conseguir o asegurar que el paciente se implique activamente en la resolución de su patología.

Es importante que desde la farmacia se incida sobre el hecho de que los trastornos del sueño, aunque muchas personas piensen lo contrario, pueden prevenirse e incluso tratarse, buscando “combatir” el alto porcentaje de afectados que no buscan ayuda por ese motivo. Además, ayudar a visibilizar la falta o mala calidad del sueño como un problema de salud y una epidemia global puede contribuir a impulsar la búsqueda de

alternativas satisfactorias con programas de investigación y así minimizar los daños y consecuencias de este mal para toda la sociedad.

Aprovechando fundamentalmente el acto de la dispensación, el farmacéutico puede aportar a los pacientes información fácilmente comprensible, pero con rigor científico, sobre: a) los medicamentos hipnóticos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. En su totalidad serán tratamientos de uso por vía oral que pueden requerir su administración con cierta antelación al sueño, y que pueden necesitar un periodo variable de tiempo para el desescalado.

Se debe advertir que muchos pacientes que dicen tener insomnio en realidad sobreestiman la duración de la latencia (tiempo transcurrido hasta la conciliación del sueño) e infravaloran, por el contrario, la duración del sueño en comparación con registros objetivos (polisomnográficos). Por lo tanto, lo que realmente distingue al insomnio es el conjunto de síntomas relacionados con la calidad y duración del sueño que son percibidos como limitantes, molestos o desfavorables por el paciente.

Para intentar atenuar su incidencia sobre la calidad de vida del paciente, es fundamental instruirles y fomentar las medidas de la correcta higiene del sueño, independientemente del tratamiento farmacológico o no farmacológico establecido para lograr una reestructuración de las horas del sueño y del ciclo sueño-vigilia. Desde la farmacia se puede preparar una hoja informativa para los pacientes con los puntos recogidos en el apartado anterior [véase Prevención], pudiendo también potenciar la práctica de técnicas de relajación. Si, a pesar de ello, la persona afectada no pudiera dormirse rápidamente, es conveniente transmitirles que el no poder conciliar el sueño pronto no debe suponer un motivo de demasiada inquietud: se debe tratar de no mirar el reloj y, si no lograra relajarse, puede levantarse de la cama y hacer algo

poco estimulante, como leer, sin regresar a la cama hasta que aparezca la somnolencia (Álamo *et al.*, 2016).

En líneas generales se recomienda que, cuando se utilicen hipnóticos para el tratamiento del insomnio, se haga uso de ellos a corto plazo (no más de 2-4 semanas) y con la mínima dosis eficaz; se acepta que como primera línea del tratamiento del insomnio se opte tanto por una pauta de benzodiazepinas como por otros agentes no benzodiazepínicos, ya que no hay diferencias demasiado significativas entre ambos grupos en términos de eficacia. No se recomienda la utilización de hipnóticos a largo plazo y, si se realiza, debe ser bajo estricto control médico. Tampoco es aconsejable el uso de hipnóticos entre la población anciana debido a su elevada comorbilidad y su desfavorable relación riesgo/beneficio.

II. Detección precoz y abordaje o derivación

Como complemento del ineludible papel como educador sanitario, la detección por parte del farmacéutico de los casos de insomnio leve y/o autolimitados (situaciones de nerviosismo, estrés o por cambios en el ritmo de vida) en su interacción con el paciente puede permitir una resolución directa mediante el Servicio de Indicación, a través de la dispensación de medicamentos no sujetos a prescripción médica, sobre todo ante adultos jóvenes, junto con el resto de recomendaciones no farmacológicas para restaurar el ritmo normal de sueño-vigilia. Si se considera preciso el empleo de algún medicamento hipnótico, se recomiendan fitofármacos o antihistamínicos H₁ (por ser los hipnóticos más suaves), utilizando la dosis mínima eficaz y durante un periodo de tratamiento que no debe exceder de 1 semana; una estrategia a considerar inicialmente es administrar el fármaco de manera intermitente (por ejemplo, una noche de cada dos). No obstante, el farmacéutico deberá orientar al paciente hacia la consulta del médico en casos en que sea pertinente la investigación clínica, por ejemplo, ante problemas del sueño de carácter moderado a severo o prolongados, o bien cuando existan determinadas circunstancias que así lo aconsejen.

En pos de la detección precoz, el farmacéutico debe tener presente una serie de condicionantes médicos, tanto patologías como tratamientos farmacológicos, que se relacionan con una mayor frecuencia de aparición de insomnio, bien como causa o bien como efecto del mismo, de modo que su presencia en un determinado paciente pueda hacer sospechar del riesgo de un trastorno del sueño si se acompaña de manifestaciones específicas. Entre los antecedentes personales posiblemente relacionados con el insomnio se han descrito:

> Enfermedades:

- Cardiovasculares: coronariopatías, arritmias, insuficiencia cardiaca.
- Respiratorias: EPOC, asma, fibrosis quística.
- Neurológicas: migraña, demencia, enfermedad de Parkinson, tumores del SNC, epilepsia.
- Gastrointestinales: reflujo gastroesofágico, colon irritable.
- Urológicas: prostatismo.
- Endocrinas: hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, enfermedad de Addison, diabetes.
- Reumatológicas: artrosis, artritis, fibromialgia.
- Dermatológicas: psoriasis y otras patologías que cursen con prurito.
- Cáncer: dolor.
- Perimenopausia.
- Enfermedades mentales: incluyendo trastornos de ansiedad (insomnio de conciliación), trastornos depresivos (fragmentación del sueño y despertar precoz), trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo (insomnio de conciliación y mantenimiento), trastornos por estrés postraumático (fragmentación del sueño y pesadillas), o el abuso y/o dependencia de sustancias, como alcohol y otras drogas de abuso estimulantes.

> Consumo de sustancias y fármacos:

- Alcohol, tabaco, cafeína, té.
- Estimulantes del SNC (anfetaminas, metilfenidato).
- Antihipertensivos y diuréticos.
- Citostáticos y opioides.

- Hormonas tiroideas.
- Corticoides.
- Fenilefrina, pseudoefedrina.
- Broncodilatadores (teofilina).
- Antidepresivos (IMAO, ISRS, ISRSN, bupropión).
- Algunos hipnóticos de vida media, ultracorta o corta/supresión de algunos hipnóticos.

A fin de discernir cuándo el insomnio es un caso autolimitado frente a otras situaciones que requieren estudio por el médico, algunos autores han planteado como **criterios de derivación** desde la farmacia los siguientes: a) edad del paciente inferior a 2 años o superior a 65 años; b) aparición y persistencia de síntomas –al menos 3 veces por semana durante 1 mes– como la somnolencia diurna, el bajo rendimiento o la falta de concentración, irritabilidad, fatiga, falta de energía o estrés; c) coexistencia de enfermedades psiquiátricas u orgánicas (como asma, dolor o síndrome de piernas inquietas, entre otras), o el tratamiento con fármacos betabloqueantes, teofilina, antidepresivos, levodopa, interferón o que estén en proceso de suspender un tratamiento con benzodiazepinas (Cuéllar, 2014).

Es preciso recordar que los casos dudosos o aquellos más graves, persistentes o complejos de trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio asociado con sospecha de trastornos de la respiración, síndrome de piernas inquietas o parasomnias) deberán diagnosticarse y abordarse terapéuticamente en las Unidades del Sueño especializadas que están disponibles en algunos hospitales (pueden incluir farmacéuticos), haciendo posteriormente un seguimiento del paciente en las unidades de Atención Primaria correspondientes. Sería deseable establecer protocolos consensuados de derivación a la Unidad del Sueño, así como programas de colaboración entre la atención primaria y la especializada adaptados a cada realidad asistencial, contando con la participación de los distintos profesionales sanitarios que atenderán al paciente, para la mejora de la calidad y eficiencia en la atención de los trastornos del sueño. Se puede acceder a un listado actualizado de la disponibilidad de este tipo de Unidades específicas en la página web de la Sociedad Española

del Sueño (<https://ses.org.es/pacientes/mapa-unidades-del-sueno/>); desde ellas, los especialistas podrán orientar y asesorar a los pacientes a sobre la posibilidad de enrolarse en asociaciones de pacientes, como la [Asociación Española de Narcolepsia e Hiper-somnias Centrales](#) o la [Asociación Española de Enfermos del Sueño](#) que pueden brindarles información muy diversa sobre la patología y los nuevos tratamientos, acompañamiento, apoyo (incluyendo el aspecto económico) y diversos servicios socio-sanitarios, como asistencia psicológica.

III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de un trastorno del sueño, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes con patologías más graves o ante complicaciones de la enfermedad, como a nivel comunitario, pues el farmacéutico conocerá toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente al insomnio o la narcolepsia, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento prescrito deben ir siempre complementadas con recomendaciones relativas a la buena higiene del sueño reforzadas por el farmacéutico.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento hipnótico, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para su uso óptimo. Ello requiere averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial. Si es la primera vez que el paciente va a utilizar dicho medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que el paciente –o, en su caso, los familiares– conocen para qué es y su correcto

proceso de uso. Ante una dispensación de continuación, evaluará si el medicamento está siendo eficaz y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (duración, pauta posológica, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema que haga sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Como en otras enfermedades que requieren tratamientos prolongados, la adherencia – tanto al tratamiento farmacológico como a las terapias no farmacológicas– ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la terapéutica del insomnio y la narcolepsia. Así pues, de nada sirve un diagnóstico preciso y la selección personalizada del fármaco y de la pauta posológica más científicamente rigurosas, si el paciente no concede la importancia requerida al estrecho cumplimiento de las indicaciones recibidas. Resulta muy importante reforzar la **promoción de la adherencia** desde la farmacia, especialmente en pacientes con trastornos de larga duración y, por la mayor gravedad de los riesgos, quizás con mayor importancia en el caso de la narcolepsia. Las estrategias para asegurar una implicación activa en el tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados y recomendando la toma de la medicación cada día preferiblemente a la misma hora y en las mismas condiciones de ingesta de alimentos. Pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarles que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de recaídas, complicaciones o ingresos hospitalarios, hasta la aparición de efectos secundarios.

Pero, sin duda, uno de los aspectos más relevantes en que los farmacéuticos pueden y deben participar es el relativo a un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, que permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al

Sistema Nacional de Farmacovigilancia) o fenómenos de tolerancia o dependencia, y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento hipnótico o anti-narcoléptico –y, en su caso, la activación de la ruta asistencial que asegure un cambio temprano de tratamiento– revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes. Para ello, junto a la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos de medicamentos y productos de parafarmacia BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección y evaluación de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos y/o principios activos.

Para terminar, como complemento a lo expuesto en apartados anteriores, conviene tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los fármacos hipnóticos más comunes, que se recogen a continuación:

- > Los principales eventos adversos asociados al uso de benzodiazepinas son la somnolencia, la confusión, la amnesia y una coordinación mermada, que afecta considerablemente a las habilidades manuales. Esto puede tener importantes repercusiones en personas de edad avanzada, y especialmente en aquellas en las que exista cierto deterioro cognitivo (demencias, síndrome confusional agudo) a las que puede deteriorar su capacidad para andar y propiciar caídas y, en consecuencia, incrementar el riesgo de fracturas, lo cual representa uno de los motivos principales por los que no se recomienda el uso de BZD en ancianos para el tratamiento del insomnio.
- > La acción de duración prolongada e impredecible de muchas BZD es importante en relación con sus efectos adversos, pero incluso las de duración corta, como el lorazepam (por ejemplo, Orfidal®) pueden perjudicar el rendimiento laboral y la conducción de vehículos durante el día siguiente a su administración. En cualquier caso, la recomendación de evitar la conducción de vehículos o

el manejo de maquinaria al día siguiente sería extensible a todos los hipnóticos como medida de precaución.

- > Es importante tener en cuenta que las BZD muestran un efecto sinérgico en combinación con otros depresores centrales y con el etanol. Además, las benzodiazepinas y sus “primos”, los fármacos Z (zolpidem, zopiclona), pueden producir insomnio de rebote si se suspende bruscamente el tratamiento, por lo que requieren una retirada gradual.
- > Las contraindicaciones absolutas de las BZD son: la *miastenia gravis*, glaucoma de ángulo estrecho, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea obstructiva del sueño e insuficiencia hepática grave (la insuficiencia hepática leve-moderada obliga a usar BZD que se metabolizan por glucuronidación para evitar efectos tóxicos por bioacumulación). El uso de BZD parece estar relacionado a un posible aumento del riesgo congénito de malformaciones en el primer trimestre de gestación, por lo que tampoco deben ser usadas durante el embarazo.
- > Zolpidem se metaboliza intensamente en el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos, y carece de efecto inductor sobre las enzimas microsomales hepáticas, por lo que tiene un menor riesgo de inducir interacciones farmacocinéticas a este nivel sobre otros fármacos. Zopiclona se absorbe y fija a la seroalbúmina en menor proporción que el zolpidem (que lo hace en más del 90%). Ambos se asocian con eventos adversos similares a los de las BZD, cuya incidencia se relaciona con la dosis usada y es mayor en pacientes ancianos.
- > Los antihistamínicos H₁ son algo menos eficaces como hipnóticos y tampoco están exentos de estos riesgos, aunque en este caso la dependencia no parece ser un problema real. Entre ellos, es habitual que la difenhidramina, por su perfil farmacocinético, pueda causar somnolencia residual de forma más frecuente que la doxilamina. No se aconseja su uso continuo durante > 1-2 semanas y más bien se manejan como tratamiento de episodios puntuales de insomnio. Las interacciones farmacológicas más relevantes de ambos son aquellas que se producen a nivel farmacodinámico con otros hipnóticos o depresores centrales (alcohol, BZD, fármacos Z, barbitúricos, etc.) y con aquellos con efectos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos, etc.).
- > El uso de doxilamina requiere precaución especial en mayores de 65 años y pacientes con insuficiencia hepática o renal, debiendo valorarse su utilización en situaciones en las que su efecto anticolinérgico pueda resultar perjudicial (glaucoma, tensión baja, retención urinaria, etc.). En cambio, la difenhidramina no se recomienda en mayores de 65 años por sus efectos anticolinérgicos, y se encuentra contraindicado de forma absoluta en asma, glaucoma, enfisema pulmonar y retención urinaria. Los dos fármacos están, además, contraindicados ambos en embarazo y lactancia, no recomendándose tampoco su uso en sujetos menores de 18 años, ya que pueden desarrollar reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad.
- > La melatonina se debe administrar 1-2 h antes de acostarse, después de haber ingerido algún alimento: es preciso recordar que las formulaciones de liberación prolongada deben ser ingeridas sin fragmentar. Su administración continuada facilita la regulación del ritmo circadiano del sueño, siendo una alternativa a considerar en pacientes en que otros hipnóticos puedan resultar problemáticos, pero sin perder de vista que la melatonina tiene un efecto hipnótico muy modesto (puede requerir varios días de tratamiento hasta alcanzar una respuesta clínica significativa, la cual solo llega a manifestarse en un 30-40% de los pacientes).
- > Aunque la melatonina presenta un perfil toxicológico manifiestamente benigno –sin problemas de dependencia o insomnio de rebote tras la finalización del tratamiento– en comparación con otros fármacos hipnóticos, puede verse implicada en interacciones farmacológicas. Por ejemplo, en aquellos pacientes en tratamiento crónico con el antidepresivo ISRS fluvoxamina, que es un inhibidor de las isoformas del citocromo P450 CYP1A2 y CYP2C19 (responsables de la metabolización de melatonina), la administración concomitante de ambos fármacos puede incrementar hasta 12 veces la C_{máx} de la melatonina.

- > No debe hacerse un uso indiscriminado de plantas medicinales para combatir el insomnio bajo la justificación de estar usando “remedios naturales” que, por el mero hecho de ser “naturales”, se asumen como seguros. Entre ellas, el referente es quizá la valeriana (*Valeriana officinalis*), sobre la cual se debe advertir del riesgo, aunque poco frecuente, de algunas reacciones adversas –como sedación prolongada o somnolencia, confusión, dolor de cabeza, depresión, dispepsia, taquicardia sinusal y prurito– relacionadas con su uso incluso por periodos breves (días); se han descrito también reacciones paradójicas que incluyen estimulación del SNC y agitación, sobre todo en niños y ancianos. La administración de valeriana durante periodos prolongados puede conducir a cierto grado de dependencia susceptible de provocar un leve síndrome de abstinencia si se suspende el tratamiento bruscamente. No deben utilizarse extractos de otras valerianas, como la valeriana mexicana (*V. edulis*), o valeriana de la India (*V. indica*), por el posible riesgo citotóxico debido a su elevado contenido en valepotriatos y baldrinal.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pitolisant (Rinvoq®) en el tratamiento de la narcolepsia. IPT, 29/2017, V1. 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pitolisant-Wakix-narcolepsia.pdf?x42633>.
- **Álamo González C, Alonso Álvarez ML, Cañellas Dols F, Martín Águeda B, Pérez Díaz H, Romero Santo-Tomás O et al.** Insomnio. Pautas de actuación y seguimiento: de la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en las personas. 2016. Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>.
- **Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL.** Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 10-22. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.005.
- **Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y.** Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs.* 2016; 30: 369-79.
- **Burman D.** Sleep Disorders: Insomnia. *FP Essent.* 2017; 460: 22-28.
- **Buysse DJ.** Insomnia. *JAMA.* 2013; 309(7): 706-16. DOI: 10.1001/jama.2013.193.
- **Carretero Accame ME.** Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (V): Valeriana. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(361): 217-22.
- **Carretero Accame ME.** Plantas medicinales para alteraciones del sueño, ansiedad y depresión (I): Melisa. *Panorama Actual Med.* 2012; 36(357): 901-5.
- **Cheng SK, Dizon J.** Computerised cognitive behavioural therapy for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2012; 81(4): 206-16. DOI: 10.1159/000335379.
- **Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF, Wong V.** Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12; 9: CD005472. DOI: 10.1002/14651858.CD005472.pub3.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Insomnio. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(371): 133-46.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Síndrome de piernas inquietas. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(397): 881-92.
- **Daghlas I, Dashti HS, Lane J, Aragam KG, Rutter MK, Saxena R et al.** Sleep Duration and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(10): 1304-14. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.022.
- **Díaz García Ó, Dévora Figueroa C, Díez González LM, Fernández del Pozo de Salamanca MB.** Farmacología del sistema nervioso. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 1-120.
- **Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Blanco-Rojo R et al.** Association of Sleep Duration and Quality With Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(2): 134-44. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.060.
- **Fernández Moriano C.** Pitolisant (Wakix®) en narcolepsia. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(440): 50-58
- **Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH.** Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63773. DOI: 10.1371/journal.pone.0063773.
- **García-García P, López-Muñoz F, Álamo González C.** Trastornos del sueño. En: *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica, módulo IV.* Plan Nacional de Formación Continuada, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid, 2009; pp. 181-202.
- **Glass J, Lancot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE.** Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* 2005; 331(7526): 1169.
- **Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN.** Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ.* 2012; 345: e8343. DOI: 10.1136/bmj.e8343.
- **Kalmbach DA, Arnedt JT, Song PX, Guille C, Sen S.** Sleep Disturbance and Short Sleep as Risk Factors for Depression and Perceived Medical Errors in First-Year Residents. *Sleep.* 2017; 40(3): zsw073. DOI: 10.1093/sleep/zsw073.
- **Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y.** Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014; 15(4): 385-92. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.11.788.
- **Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z.** Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016; 16(1): 375. DOI: 10.1186/s12888-016-1075-3.
- **Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP.** Pharmacological Management of Insomnia. *Neurotherapeutics.* 2021. DOI: 10.1007/s13311-021-01010-z.
- **Merino Andreu M, Álvarez Ruiz de Larrinaga A, Madrid Pérez JA, Martínez Martínez MA, Puertas Cuesta FJ, Asencio Guerra AJ et al.** Sueño saludable: evidencias y guías de actuación. Documento oficial de la Sociedad Española de Sueño. *Neurología.* 2016; 63(S2).
- **Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J et al.** Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(5): 461-71. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70053-5.
- **Mitchell MD, Gehrman P, Perlis M, Umscheid CA.** Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. *BMC Fam Pract.* 2012; 13(1): 40.
- **Molina Martín JD, Campos Abraham P, Andrade Rosa C.** Terapéutica de los trastornos de ansiedad y del sueño. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 219-246.
- **Morin CM, LeBlanc M, Belanger L, Ivers H, Merette C, Savard J.** Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. *Can J Psychiatry.* 2011; 56(9): 540-8.
- **Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA.** Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev.* 2015; 20: 63-73. DOI: 10.1016/j.arr.2014.11.001.
- **Ohayon MM, Sagalés T.** Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med.* 2010; 11(10): 1010-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.02.018.
- **Sateia MJ.** International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146(5): 1387-94. DOI: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
- **Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E.** Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999; 354(9188): 1435-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
- **Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG et al.** Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest.* 2010; 138(3): 543-50. DOI: 10.1378/chest.09-3066.
- **Thomas E, Scammell MD.** Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2654-62.
- **Tononi G, Cirelli C.** Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron.* 2014; 81: 12-34.
- **van der Heide A, van Schie MK, Lammers GJ, Dauvilliers Y, Arnulf I, Mayer G et al.** Comparing Treatment Effect Measurements in Narcolepsy: The Sustained Attention to Response Task, Epworth Sleepiness Scale and Maintenance of Wakefulness Test. *Sleep.* 2015; 38(7): 1051-8. DOI: 10.5665/sleep.4810.
- **Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C et al.** The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2015; 32(12): 1009-18. DOI: 10.1007/s40266-015-0322-5.