



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Insomnio, en busca del tratamiento ideal: fármacos y medidas no farmacológicas

Insomnia, in search of the ideal treatment: drugs and non-pharmacological treatment

Andrea Contreras^a, Carolina Pérez^a.

^a Centro del Sueño y Departamento de Neurología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 09 05 2021.

Aceptado: 01 09 2021.

Palabras clave:

Insomnio; Tratamiento Farmacológico; Terapia Cognitiva Conductual; Efecto Hipnótico.

Key words:

Insomnia; Pharmacological Treatment, Cognitive Conductual Therapy; Hypnotic Effect.

RESUMEN

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más prevalentes de la población mundial, presentando una prevalencia del 10-15% de la población general mundial. El insomnio de tipo crónico, es decir, aquel que persiste por más de 3 meses, afecta seriamente la salud del individuo y su calidad de vida, constituyendo un importante problema de salud pública. El enfoque terapéutico del insomnio es multidisciplinario y dependerá de su etiología. Sus objetivos fundamentales son mejorar la calidad del sueño y los síntomas diurnos, de modo de contribuir a una mejor salud, calidad de vida y funcionalidad del afectado. Según diferentes organismos internacionales Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) y las guías europeas, el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico del adulto son las medidas no farmacológicas, lo que comprende la terapia cognitiva conductual (TCC-I). El tratamiento farmacológico solo debiese considerarse si la TCC-I no está disponible o si no es efectiva; o al inicio de la TCC-I. Si bien existe un largo listado de medicamentos que pueden usarse para el insomnio crónico, cuyo objetivo sería mejorar la duración y continuidad del sueño con un perfil aceptable de efectos secundarios, se hace relevante destacar que el "medicamento ideal" no existe. Estudios futuros destinados a comprender mejor la neurobiología y la genética del sueño, así como la fisiopatología del insomnio, son cruciales para desarrollar un tratamiento farmacológico específico que sea curativo y personalizado.

SUMMARY

Insomnia is one of the world's most prevalent sleep disorders, presenting a prevalence of 10-15% of the general world population. Chronic insomnia, i.e., that lasts longer than 3 months, has a serious impact on an individual's health and life quality, therefore representing a mayor public health problem. The therapeutic approach for insomnia is multidisciplinary and depends on its etiology. Its primary objectives are to improve both sleep quality and symptoms appearing during the day, in order to enhance the patient's health, quality of life and functionality. According to different international organizations (American Academy of Sleep Medicine and European Guides), the first line treatment for chronic insomnia in adults are non-pharmacological measures, which include cognitive conductual therapy (CCT). Pharmacological treatment must only be considered if CCT is unavailable or ineffective. Moreover, using drugs at the beginning of CCT might be taken into account. Although there is a long list of drugs that can be used for chronic insomnia, which are able to improve sleep duration and continuity with an acceptable profile of side-effects, it is important to mention that the "perfect medicament" does not exist. Future studies aimed for a better understanding of neurobiology and sleep genetics as well as insomnia's physiopathology are crucial to develop a specific pharmacological treatment that is healing and customized.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: acontreras@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.09.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más prevalentes de la población mundial, presentando una prevalencia del 10-15% de la población general mundial^{1,2}. Según la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) al menos 95% de la población general ha experimentado insomnio alguna vez en su vida¹.

El insomnio se define por una dificultad para iniciar y/o para mantener la continuidad del sueño o por un sueño de mala calidad. Estos síntomas ocurren a pesar de contar con la adecuada oportunidad para dormir, resultando en una disfunción diurna^{1,2}.

El insomnio de tipo crónico, es decir, aquel que persiste por más de 3 meses, afecta seriamente la salud del individuo y su calidad de vida, con mayor riesgo de accidentabilidad, menor desempeño académico, menor productividad laboral, mayor ausentismo laboral, mayor irritabilidad, entre otros¹⁻³.

El insomnio crónico se considera además como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, síndromes de dolor crónico, trastornos del ánimo como depresión/ansiedad, enfermedades metabólicas como diabetes-obesidad, entre otros²⁻⁴.

Dada la alta prevalencia y sus graves consecuencias diurnas, el insomnio constituye un importante problema de salud pública.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La prevalencia de insomnio es del 10-15% de la población general mundial^{1,3,4}.

El insomnio es más prevalente en el sexo femenino, especialmente durante el período peri-menopáusico, en la edad media, en adultos mayores, en los trabajadores en sistema de turnos y en pacientes con enfermedades médicas y/o psiquiátricas^{1,3,4}.

Según la Encuesta Nacional de Salud en Chile, 2009-2010, el 63,2% de los chilenos tiene algún trastorno del sueño. En la división por sexo, los números remontan a 58,8% del total de hombres y 67,4% del total de mujeres. Esto significó que solo en 2017 los chilenos gastaron 2.372 millones de pesos chilenos (más de 3,5 millones de dólares americanos) en productos para dormir, lo que representaría un aumento del gasto del 36,4% en productos de venta libre y en base a hierbas para dormir⁵.

Según la Encuesta Nacional de Salud en Chile, 2016-2017, el insomnio ocupó el cuarto lugar dentro de las diez enfermedades más frecuentes auto-reportadas, con una prevalencia del 5,6%⁶.

CLASIFICACIÓN DE INSOMNIO

Según la última clasificación internacional de trastornos del sueño, ICSD-3⁷, se engloba bajo el término de insomnio crónico al insomnio primario y con comorbilidades; simplificando las clasificaciones anteriores (ver Tabla 1)⁷.

Tabla 1. Clasificación insomnio ICSD-3⁷

-
- a) Trastornos de insomnio crónico
 - b) Trastornos por insomnio a corto plazo: duración inferior a 3 meses
 - c) Otros trastornos de insomnio: que no cumplen con los criterios a y b
-

A su vez, la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) define los trastornos de insomnio crónico de la siguiente forma²:

- 1) Problemas para iniciar o mantener el sueño.
- 2) En presencia de una adecuada oportunidad y circunstancias para dormir.
- 3) Consecuencias diurnas del insomnio.
- 4) Los síntomas se presentan al menos 3 veces a la semana por un período de 3 meses.

Otra forma de clasificar los trastornos del sueño es a través del libro *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5)^{3,8}. Esta clasificación no hace distinción entre insomnio primario e insomnio con comorbilidades, la cual es consistente con ICSD-3 (ver Tabla 2)^{3,8}.

Tabla 2. Clasificación insomnio DMS-5³

-
- a) Dificultad para iniciar el sueño.
 - b) Dificultad para mantener el sueño, caracterizado por frecuentes despertares intermedios o por problemas para volver a conciliar el sueño tras el despertar.
 - c) Despertar precozmente en la mañana, sin posibilidad de volver a dormir.

Otros criterios que se incluyen son:

- a) El trastorno del sueño tiene implicancias clínicas significativas de *distress* o compromiso social, ocupacional, educacional, académico, conductual y en otras áreas de funcionamiento diurno de la persona.
 - b) La dificultad de sueño ocurre al menos 3 noches por semana.
 - c) Esta dificultad se mantiene por al menos 3 meses.
 - d) La dificultad para dormir ocurre a pesar de contar con una adecuada oportunidad para dormir.
 - e) El insomnio no puede ser explicado por otro trastorno del sueño.
 - f) El insomnio no es atribuible a efectos físicos provocados por el abuso de drogas y/o fármacos.
 - g) La coexistencia de enfermedades médicas y/o psiquiátricas no explican la presencia de insomnio.
-

ETIOLOGÍA

Las causas del insomnio son muy variadas. Dentro de las principales están^{3,9}:

- 1) Enfermedades psiquiátricas tales como:** ansiedad generalizada, depresión, stress post-traumático (50% de los casos).
- 2) Comorbilidades médicas:** dolor crónico, reflujo gastroesofágico, enfermedades respiratorias crónicas (25% de los casos).
- 3) Comorbilidades del sueño:** síndrome piernas inquietas, síndrome apneas del sueño (10-15% de los casos).
- 4) Uso de fármacos.**
- 5) Abuso de sustancias:** alcohol, drogas ilícitas.

FISIOPATOLOGÍA

El insomnio es el resultado de la interacción de factores biológicos, físicos, psicológicos y ambientales. El insomnio transitorio o a corto plazo puede aparecer en cualquier persona, sin embargo, el insomnio crónico aparece en personas susceptibles que tienen una predisposición subyacente a presentarlo. Según este concepto, las personas que desarrollan insomnio crónico presentan los siguientes factores^{8,9}:

- Alta tasa de depresión y ansiedad
- Elevados puntos en las escalas de hipervigilancia (*hiperarousals*)
- Prolongada latencia de inicio de sueño
- Tasas metabólicas aumentadas en 24 horas
- Gran variabilidad noche a noche en su sueño
- Electroencefalograma (EEG) con un patrón predominante de frecuencias beta o rápidas al inicio del sueño
- Incremento del consumo de glucosa global durante la transición vigilia-sueño, medido por tomografía de emisión de positrones (PET-CT por sus siglas en inglés)

DIAGNÓSTICO

Un buen diagnóstico del insomnio es crucial para evitar las posibles consecuencias negativas para la salud del individuo (ver Tabla 3)^{2,3,8,9}. Este diagnóstico es fundamentalmente clínico. Según la AASM, la evaluación clínica del insomnio requiere como mínimo la realización de lo siguiente^{3,8,9,10}:

- 1) Una historia clínica detallada** con descripción de comorbilidades médicas y/o psiquiátricas, así como el uso de fármacos. Implica además determinar las características del insomnio: de conciliación, de mantención o de despertar precoz; hábitos de sueño, presencia o ausencia de síntomas de otros trastornos del sueño. También es importante la historia familiar, especialmente de enfermedades psiquiátricas y/o de enfermedades genéticas.
- 2) Escalas de evaluación de somnolencia diurna y de calidad del sueño**, tales como Escala de Epworth y de Pittsburgh.
- 3) Calendario de registro de sueño** por un mínimo de 2 a 4 semanas, para evaluar horarios de sueño, actividades previas a dormir, la presencia de siestas diurnas, entre otros.
- 4) Averiguar sobre el uso de fármacos:** betabloqueadores, clonidina, teofilina, ciertos antidepresivos como fluoxetina por ej.; estimulantes, descongestionantes, medicamentos naturales o hierbas.
- 5) Hábitos del paciente:** usuario de nicotina, cafeína, alcohol y drogas.

Estos cinco puntos tienen el objetivo de precisar las características del insomnio a través del cuadro clínico, sin requerir estudios complementarios, los que se solicitarán solo en las siguientes situaciones:

Estudios complementarios^{2,10}:

- 1) Exámenes generales:** tales como hemograma, perfil bioquímico, perfil tiroideo, entre otros; para descartar comorbilidades médicas.

Tabla 3. Consecuencias del insomnio no tratado

- 1) Compromiso en la capacidad para concentrarse, deterioro de la memoria, mayor irritabilidad, mayor fatiga/cansancio diurno y reducción de la capacidad para disfrutar la familia y entorno social.
- 2) Calidad de vida deteriorada, la que frecuentemente se asocia a trastornos del ánimo del tipo ansiedad/depresión.
- 3) Riesgo hasta 2 veces mayor de accidentabilidad de tránsito por sensación de fatiga y cansancio.
- 4) Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y eventos cardiovasculares con mayor mortalidad. Existiría una asociación además entre pocas horas de sueño y mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA).
- 5) Aparente aumento de la mortalidad en personas que duermen regularmente menos de 5 horas por noche.

2) Actigrafía: indicada especialmente en el caso de sospecha de un ritmo circadiano irregular o trastornos del ritmo circadiano. Actualmente con las aplicaciones de los celulares inteligentes, es posible determinar los horarios de sueño nocturno y de vigilia en un mismo individuo, los que nos permite tener una idea global de los horarios de sueño del paciente. Lo anterior hace que la actigrafía sea cada vez menos utilizada en la práctica clínica.

3) Polisomnografía: es el estudio diagnóstico de elección indicado en casos de insomnios que no responden a la terapia bien empleada o para descartar otros trastornos del sueño, tales como apneas del sueño, síndrome de piernas inquietas, narcolepsia y parasomnias, entre otros. También se recomienda realizarla en casos de insomnio en grupos ocupacionales de alto riesgo, por ejemplo, conductores profesionales.

4) Otros estudios: estudios genéticos e imágenes cerebrales, en caso de sospecha de enfermedades genéticas u otras enfermedades de tipo familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento del insomnio es multidisciplinario y dependerá de su etiología. El manejo de este trastorno busca dos objetivos fundamentales: mejorar la calidad del sueño y mejorar los síntomas diurnos^{3,10}. Según la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) y las guías europeas^{2,9}, el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico del adulto es el tratamiento **no** farmacológico. En este contexto, numerosos estudios y meta-análisis han demostrado que el tratamiento de elección para el insomnio crónico es la terapia cognitiva-conductual (TCC-I)⁸⁻¹⁰. El tratamiento farmacológico solo debiese considerarse si la TCC-I no está disponible o si no es efectiva. También puede considerarse los fármacos al inicio de la TCC-I. Es importante señalar que, en el tratamiento del insomnio, ya sea farmacológico o conductual, el efecto placebo juega un rol importante en la evaluación de sus resultados. Algunos meta-análisis han mostrado que el efecto placebo da cuenta de casi 2/3 del efecto de los fármacos⁸⁻¹⁰.

A. Medidas no farmacológicas: abordaje psicológico del insomnio

Las medidas no farmacológicas constituyen hoy en día el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico¹¹. Una variedad de conductas y creencias maladaptativas juegan un rol crítico en el desarrollo y mantención del insomnio crónico¹¹. Las expectativas ansiosas y negativas respecto al sueño, la preocupación por las potenciales consecuencias de no dormir lo suficiente o no dormir bien pueden impactar en el sistema fisiológico. Así también, la desregulación de los horarios de sueño-vigilia, la implementación de estrategias compensato-

rias tras una mala noche (por ejemplo, dormir una siesta, o ir a la cama más temprano), y el pasar un tiempo excesivo en la cama pueden generar un condicionamiento de alerta.

El foco de las terapias psicológicas varía, pero la mayoría de los modelos terapéuticos están orientados a reducir o eliminar uno o más de los factores putativos que perpetúan el insomnio.

La terapia cognitiva conductual (TCC-I) es considerada el tratamiento de primera línea para tratar el insomnio¹². Consta de 4 a 8 sesiones que incluyen intervenciones cognitivas y conductuales, como educación acerca de la regulación del sueño, higiene del sueño (ver Tabla 4)¹³, indicaciones para control de estímulos y restricción del sueño, entrenamiento en relajación y control del hiperalerta (ver Tabla 5). Se trata entonces de un modelo empírico de múltiples componentes basado en los principios de la teoría del aprendizaje, que tiene efectos a largo plazo, hasta 18 meses luego de finalizado el tratamiento¹⁴.

La metodología puede ser en formato uno a uno, grupal, autoaplicada o por telemedicina, entre otros, y sus resultados son evaluados a través de calendarios de sueño y cuestionarios que incluyen aspectos como la conciliación, mantención y duración del sueño, así como las consecuencias asociadas al insomnio como el cansancio, dificultades de atención y/o memoria e irritabilidad diurna.

Recientemente se han utilizado terapias conductuales de "tercera ola o tercera generación", que incluyen terapia cognitiva basada en *mindfulness*, y terapia de aceptación y compromiso (ver Figura 1)¹⁵. Mientras las generaciones previas enfatizaban en superar el problema del insomnio controlando factores ambientales y cognitivos, en estos nuevos abordajes se utilizan conceptos como atención plena al fenómeno, aceptación y difusión cognitiva, cambiando la relación de la persona con sus pensamientos y emociones. Se basa en una visión comprehensiva y contextual, cuyas técnicas promueven la motivación, flexibilidad cognitiva y autoeficacia. Uno de los objetivos es justamente reducir los esfuerzos por controlar el sueño y dejar de temer y luchar contra el insomnio, pues el sueño es un fenómeno que no es controlado voluntariamente, no es una conducta, sino un estado de conciencia. Lo que sí se puede controlar es la manera en que se reacciona al insomnio. Se practican técnicas de *mindfulness* fomentando la aceptación del malestar, se promueve el generar condiciones para conciliar y mejorar el sueño mediante ejercicios de relajación muscular, escaneo corporal y técnicas de respiración, y el resolver situaciones que puedan estar a la base del insomnio.

La terapia psicológica parece ser mejor aceptada que la terapia farmacológica, sobre todo por el temor de los pacientes a los efectos secundarios de los fármacos o a la generación de

Tabla 4. Medidas de higiene del sueño¹³

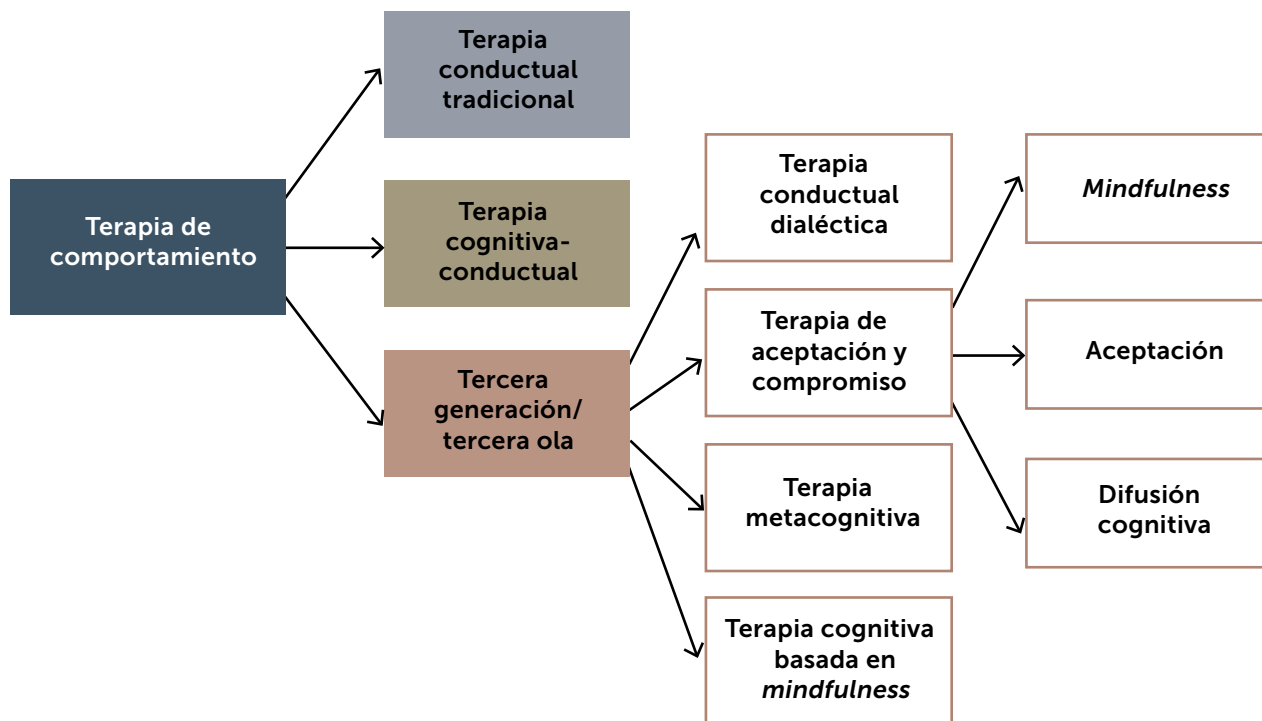
- Establecer un horario regular para irse a dormir y despertarse.
- Evitar las siestas, o que éstas no excedan los 45 minutos.
- Evitar la ingestión excesiva de alcohol 4 horas antes de acostarse, y no fumar.
- Evitar la cafeína 6 horas antes de acostarse. Esto incluye café, té, refrescos, chocolate.
- Evitar los alimentos pesados, picantes o azucarados 4 horas antes de acostarse. Un refrigerio ligero antes de acostarse es aceptable.
- Hacer ejercicio regularmente, pero no justo antes de acostarse.
- Usar ropa de cama cómoda y acogedora.
- Encontrar una configuración de temperatura de sueño cómoda y mantener la habitación bien ventilada.
- Bloquear todo el ruido que distrae y eliminar la mayor cantidad de luz posible.
- Reservar la cama para dormir y el sexo, evitando su uso para el trabajo o la recreación general.

Tabla 5. Descripción de las intervenciones contenidas en TCC-I¹⁴

Intervención	Descripción
Control de estímulo	<p>Conjunto de instrucciones diseñadas para 1) Extinguir la asociación entre la cama y/o el dormitorio con el sueño, y 2) establecer una hora para despertar consistente.</p> <p>Instrucciones: 1) Vaya a la cama sólo cuando tenga sueño 2) Levántese si no le está siendo posible quedarse dormido/a, 3) use su dormitorio/cama sólo para dormir o tener sexo (no para leer, comer o ver televisión), 4) levántese a la misma hora todos los días, y 5) evite las siestas.</p>
Restricción del sueño	<p>Método diseñado para manejar y consolidar el sueño limitando el tiempo en la cama e igualándolo con el tiempo de duración del sueño, lo que generalmente es estimado a través del diario de sueño. El tiempo en cama está inicialmente limitado a la duración promedio del sueño, y poco a poco se incrementa o disminuye ese tiempo según la eficiencia del sueño, hasta que la duración del sueño es suficiente para lograr un buen nivel de satisfacción.</p>
Terapia de relajación	<p>Ejercicios estructurados diseñados para reducir la tensión somática. Se utiliza respiración diafragmática, relajación progresiva, entrenamiento autogénico) y <i>arousal</i> cognitivo (ej. imaginación guiada, meditación).</p>
Terapia cognitiva	<p>Conjunto de estrategias que incluyen psicoeducación estructurada, diálogo socrático, registro de pensamientos y experimentos conductuales para identificar y modificar creencias disfuncionales acerca del sueño, que pueden llevar a malos hábitos y/o elevar los niveles de ansiedad respecto al sueño</p>
Higiene del sueño	<p>Conjunto de recomendaciones generales acerca del estilo de vida (dieta, ejercicio, uso de sustancias) y factores ambientales (luz, ruido, temperatura) que pueden promover o interferir con el sueño. La higiene del sueño puede incluir educación acerca de lo que constituye un sueño normal y los cambios en patrones del sueño a lo largo del ciclo vital.</p>

dependencia. Sin embargo, existen resistencias asociadas al estigma de asistir a tratamiento psicológico, a la percepción preconcebida de que se trata de una terapia extensa y costosa, y a la dificultad para llevar a cabo estrategias como la restricción del sueño en el caso de la TCC-I tradicional.

Otra dificultad no menor es encontrar profesionales psicólogos y/o psiquiatras con formación en psicoterapia para tratar el insomnio. Sin duda es una tarea pendiente en nuestro país.

Figura 1. Tipos de terapias cognitivas¹⁵

B. Medidas farmacológicas

El tratamiento farmacológico del insomnio ha experimentado importantes avances en las últimas dos décadas.

El tipo de tratamiento farmacológico a usar dependerá de los síntomas específicos del insomnio, de su severidad, de su duración, de la presencia de comorbilidades, de la seguridad y la eficacia del fármaco a utilizar, de su disponibilidad, de las características propias de cada paciente, de la respuesta previa con fármacos y de su costo¹⁶. En otras palabras, no existe un tratamiento farmacológico único, es por eso que las opciones son muy variadas y amplias, de modo que será el criterio del médico el escoger el medicamento más indicado para su paciente.

Una vez tomada la decisión de instalar la farmacoterapia, es deseable seleccionar aquel fármaco que tenga un rápido inicio de acción, una óptima duración, que sea capaz de preservar la arquitectura de sueño y que, al mismo tiempo, no produzca somnolencia diurna residual, fallas cognitivas y que no interactúe con otros fármacos que utilice el paciente (ver Tabla 6).

1) Hipnóticos sedantes

a) Benzodiazepinas (BZD): ha sido el grupo de fármacos más usado en el tratamiento del insomnio. Tienen afinidad similar en diferentes subunidades alfa de ácido gamma-aminobutírico (GABA)¹⁷. GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante

del sistema nervioso. Los receptores de GABA_A están formados por 5 subunidades proteicas. Ejercen su efecto hipnótico a través de la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABA (ver Tabla 7)¹⁸.

Dentro de los efectos secundarios de las BZD se encuentra principalmente el desarrollo de tolerancia, tienen potencial de abuso/dependencia, e insomnio de rebote (71% de los casos con retiro agudo de la BZD) y fallas cognitivas, con mayor riesgo de caídas y accidentabilidad, especialmente en adultos mayores. Los pacientes con apneas del sueño no tratadas tienen contraindicación de usar BZD.

Es conocido además que las BZD afectan la arquitectura normal del sueño reduciendo el sueño profundo en fase N3 de sueño No REM (NREM) o sueño de ondas lentas y aumenta el sueño superficial en fase N2 de sueño NREM. Su efecto sobre el sueño en fase REM es variable y menos pronunciado, aunque se reporta una reducción de esta fase de sueño.

Son cinco las BZD aprobadas por la FDA para el manejo del insomnio: quazepam, estazolam, flurazepam, triazolam y temazepam. Ninguno de los cuales está disponible en Chile.

Al no existir un tratamiento único farmacológico, en la Tabla 8 se mencionan los fármacos más frecuentemente utilizados hoy en día, según la FDA, los que no son necesariamente los sugeridos por la AASM (ver Tabla 8)^{2,9,17}.

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento para insomnio crónico según AASM 2017²

Tratamiento	Recomendación	Fuerza de la recomendación	Calidad de la evidencia	Beneficios v/s riesgos
Agonistas receptores de Orexina				
Suvorexant 10 a 20 mg	Insomnio mantención	Débil	Baja	Beneficios mayores que riesgo
Agonistas de receptores de BZD				
Eszopiclona 2-3 mg	Insomnio conciliación y mantención	Débil	Muy Baja	Beneficios mayores que riesgo
Zaleplon 10 mg	Insomnio conciliación	Débil	Baja	Beneficios mayores que riesgo
Zolpidem 10 mg	Insomnio de conciliación y mantención	Débil	Muy Baja	Beneficios mayores que riesgo
Benzodiazepinas				
Triazolam 0,25 mg	Insomnio conciliación	Débil	Alta	Beneficios son iguales al riesgo
Temazepam 15mg	Insomnio conciliación y mantención	Débil	Moderada	Beneficios mayores que riesgo
Agonistas Melatonina				
Ramelteon 8 mg	Insomnio conciliación	Débil	Muy baja	Beneficios mayores que riesgo
Antidepresivos				
Doxepina 3-6 mg	Insomnio de mantención	Débil	Baja	Beneficios mayores que riesgo
Trazodona 50 mg	Insomnio conciliación y mantención	Débil	Moderada	Riesgos superan los beneficios
Productos Venta libre				
Difenidramina 50 mg	No usar	Débil	Baja	Beneficios mayores que riesgo
Melatonina 2 mg	No usar	Débil	Muy Baja	Beneficios mayores que riesgo
L-Triptófano 250 mg	No usar	Débil	Alta	Riesgos superan los beneficios
Valeriana Dosis variable	No usar	Débil	Baja	Beneficios mayores que riesgo

Tabla 7. Subunidades de receptores GABAA cerebrales y su función¹⁸

$\alpha 1$	Sedación, amnesia, ataxia, anticonvulsivante parcial
$\alpha 2$	Ansiolítico, miorelajante
$\alpha 3$	Miorelajante, ataxia
$\alpha 5$	Miorelajante, ataxia

Tabla 8. Fármacos más usados en insomnio crónico según FDA⁹

Medicamento	Efecto sedante	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	Indicación	Dosis (mg)	Aprobación FDA
Benzodiazepinas (BZD)						
Triazolam*	Agonistas no selectivos GABAA	1-2	2-6	Insomnio conciliación	0,125-0,25	+
Temazepam*		1-2	8-15	Insomnio conciliación y mantención	7,5-30	+
Quazepam*		2-3	48-120	No recomendado	---	+
Estazolam*		1,5-2	8-24	No recomendado	---	+
Flurazepam*		1,5-4,5	48-120	No recomendado	---	+
NBBZRA						
Zopiclona	Agonistas GABAA- α 1,2,3	1,5-2	5	Insomnio conciliación y mantención	3,75-7,5	+
Eszopiclona		1-1,5	6		1-3	+
Zolpidem	Agonista GABAA- α 1	1-2	2,6		1,75-10 6,25-12,5 ER	
Zaleplon*		<1	0,7-1,4	Insomnio conciliación	5-20	+
Antagonistas de Orexinas						
Suvorexant	Antagonista OxR1-OxR2	2-3,5	12	Insomnio conciliación y mantención	5-20	+
Melatonina y Agonistas de receptores de Melatonina						
Melatonina	Agonistas receptor Melatonina	<0,75	<0,75	No recomendado	---	No aplicable
Ramelteon*		0,75-1	1-2,5	Insomnio conciliación	8	+
Circadin*		0,75-3	3,5-4	Insomnio conciliación y mantención > 55 años	2	--
Antidepresivos						
Doxepina*	Antagonista H1	2-8	20	Insomnio mantención	3-6	+
Amitriptilina	Antagonista H1, α 1, M1	2-8	30	No recomendado	---	--
Trazodona	Antagonista 5HT2A, α 1	1-2	9		---	--
Mirtazapina	Antagonista H1, 5HT2A/2C	1-3	25		---	--
Antipsicóticos						
Quetiapina	Antagonista H1, α 1, 5HT, D2	1-2	6	No recomendado	---	--
Olanzapina					---	--

* No disponibles en Chile. T_{máx}: tiempo que demora en alcanzar concentración máxima en la sangre. T_{1/2}: tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática se reduce a la mitad. ER: extended-release (liberación prolongada).

b) **Agonistas de receptores no benzodiazepínicos (NBBzRAS):** son fármacos que tienen afinidad por receptores GABAA subunidad $\alpha 1$ y $\alpha 2$. Se considera que tienen un perfil riesgo/beneficio más favorable que las BZD. La subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABAA es la que posee los efectos hipnóticos o sedantes.

Son conocidos también como las drogas "Z": zaleplon, zolpidem, zolpidem de liberación prolongada, zopiclona y eszopiclona (ver Tabla 8)^{9,16,17}.

Este tipo de fármacos son efectivos para el insomnio de conciliación y de mantención. Tienen un bajo potencial de abuso y una comprobada eficacia a largo plazo (6 meses) comparado con los agonistas BZD. La eszopiclona es el fármaco que ha reunido más estudios doble ciego, placebo-controlados, que apoyan su uso prolongado hasta 6 meses.

Para el zolpidem, además de su presentación para la vía oral, hay formulaciones disponibles por la vía sublingual y en nasal^{16,17}.

Las principales precauciones que deben tomarse en el momento de indicar un tratamiento con hipnóticos sedantes son^{16,17}:

- Terapia debe iniciarse con la menor dosis posible y usar la menor dosis de mantención que sea efectiva.
- Evitar usar el tratamiento por más de 2-4 semanas.
- Los efectos sedantes de estos fármacos pueden persistir, aunque el paciente se sienta totalmente despierto.
- Los hipnóticos de rápida acción, tales como zolpidem y zaleplon son preferibles cuando el problema de sueño es para conciliarlo.
- Si el insomnio es de mantención, se sugiere hipnóticos con una vía media de eliminación más lenta, tales como temazepam o estazolam.
- Medicamentos hipnóticos nunca deben usarse combinados con alcohol.
- Durante el embarazo están contraindicados la mayoría de estos fármacos.
- BZD deben evitarse en pacientes con sospecha de apnea del sueño concomitante al insomnio.
- Deben usarse las dosis más bajas posibles en los adultos mayores.

2) Antagonistas de receptores de orexinas:

a) Suvorexant

Aprobado por la FDA el año 2014 para el tratamiento del insomnio. Es un antagonista de receptores de orexinas.

Los estudios han mostrado que el suvorexant acorta la latencia de inicio de sueño y aumenta la eficiencia del sueño en un 10,4%, controlado por polisomnografía, la cual mostró además un aumento del sueño profundo en fase REM y una reducción de la latencia para éste, comparado con placebo^{8,16,17}.

Sus principales efectos secundarios incluyen somnolencia, fatiga, boca seca y sueños anormales, los cuales tienen baja incidencia. No hay datos que apoyen su uso en embarazadas

y durante la lactancia, por lo que se sugiere evitarlos en estas etapas de la vida.

Si bien la FDA recomienda su uso para el insomnio de conciliación y de mantención, la AASM limita su uso al insomnio de mantención. Este medicamento está disponible en Chile.

b) Lemborexant

Aprobado por la FDA el año 2019 para el tratamiento del insomnio. Antagonista dual de orexinas. Indicado para el insomnio de conciliación como de mantención^{8,16,17}.

No disponible en Chile.

3) Agonistas selectivos de receptores de Melatonina:

a) Melatonina

Melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal que permite regular el ritmo circadiano. Tiene gran afinidad por sus receptores MT1 y MT2. Tiene efectos hipnóticos y cronobióticos.

Lo más discutido es la hora en la cual debe administrarse, siendo lo ideal para los adultos administrarla en forma concomitante al oscurecer, es decir, 2 o 3 horas antes de la hora de dormir.

En adultos mayores tiene su principal indicación, especialmente las formulaciones de liberación prolongada de melatonina, pues además de generar un beneficio en la conciliación del sueño, ayuda a regular el ritmo circadiano de este grupo de pacientes^{16,17}.

Melatonina no es recomendada por la AASM para el insomnio crónico.

b) Ramelteon

El Ramelteon es un agonista de receptores de melatonina, indicado fundamentalmente para el insomnio de conciliación. Este agente tiene una alta afinidad por receptores MT1 y MT2 de melatonina.

No ha mostrado potencial de abuso y también puede usarse en adultos mayores pues no ha mostrado efectos secundarios, especialmente de somnolencia diurna residual y/o riesgos de caídas^{16,17}.

Está aprobado por la FDA y por la AASM para su uso en pacientes con insomnio de conciliación.

No está disponible en Chile.

4) Antidepresivos sedantes:

Con excepción de la Doxepina, estos fármacos no han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del insomnio. Su principal indicación sería el insomnio asociado a comorbilidades del tipo trastorno del ánimo (ver Tabla 8).

a) Doxepina

Doxepina en bajas dosis está aprobada por la FDA para el insomnio de mantención desde el año 2010. Su presentación farmacológica es de 3 y 6 mg^{16,17}.

En dosis bajas ejerce su acción hipnótica a través de su efecto antihistamínico.

Se asocia a una baja incidencia de efectos adversos. Solo se recomienda evitar su uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o en pacientes con retenciones urinarias severas, por su efecto anticolinérgico^{16,17}.

No disponible en Chile.

b) Amitriptilina

Es un antidepresivo tricíclico, con efectos sedantes.

Dosis bajas pueden mejorar la latencia de inicio del sueño y reducir los despertares intermedios.

Sus principales efectos adversos son la sedación diurna, ganancia de peso, boca seca, arritmias cardíacas e hipotensión postural^{16,17}.

c) Otros antidepresivos

c1) Trazodona

Antidepresivo no tricíclico, con corto inicio de acción, ayuda a consolidar el sueño. Es antagonista de receptores tipo 2 de serotonina (5-HT₂) e inhibe la recaptación de serotonina. Puede causar priapismo en hombres, sedación diurna e hipotensión postural^{16,17}.

c2) Mirtazapina

Tiene propiedades noradrenérgicas y serotoninérgicas. En los casos de depresión con insomnio severo y ansiedad, muestra una eficacia superior a otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs). Especialmente indicado para el insomnio de conciliación. No ha sido aprobado por la FDA para su uso en insomnio y pueden producir sedación diurna residual y aumento de peso^{16,17}.

5) Fármacos Antipsicóticos

a) Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico atípico, cuyo mecanismo de acción consiste en ser antagonista de receptores de histamina H₁ y de serotonina tipo 2A, a través de los cuales ejerce su efecto sedante.

Sus principales efectos adversos, que limitan su uso, son la somnolencia diurna excesiva, síntomas extrapiramidales, efectos metabólicos y ganancia de peso, entre otros.

Dosis de 25 mg por noche pudieran ser mejor toleradas.

Tanto la FDA como la AASM no aprueban su uso para el tratamiento del insomnio^{19,20}.

b) Olanzapina

Olanzapina es un antipsicótico atípico que tiene afinidad por receptores de dopamina D₁, D₂ y D₄, por receptores de serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₃, por receptores adrenérgicos α ₁, receptores de histamina H₁, y por 5 subtipos de receptores muscarínicos¹⁷. Su efecto hipnótico lo ejerce por un potente

efecto antagonístico sobre los receptores de histamina H₁.

Existe alguna evidencia que podría emplearse en insomnio asociado al síndrome de estrés post-traumático.

Tanto la FDA como la AASM no aprueban su uso para el tratamiento del insomnio^{17,19}.

6) Fármacos antihistamínicos

Medicamentos que actúan como antagonistas de receptores de Histamina H₁.

La difenidramina y la doxilamina son comúnmente usados para el tratamiento del insomnio y de venta libre en Estados Unidos (EE.UU.). No disponibles en Chile.

No hay estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo^{2, 16,17}.

7) Otros fármacos

7.1) Anticonvulsivantes: gabapentina, pregabalina

La gabapentina y pregabalina son fármacos antiepilépticos, usados ampliamente para cuadros clínicos de neuralgias y dolor crónico. Existe alguna evidencia que se recomienda su uso en pacientes con insomnio asociado a comorbilidades del tipo fibromialgia y trastorno de ansiedad generalizada.

Tanto la FDA como la AASM no aprueban su uso para el tratamiento del insomnio¹⁷.

7.2) Agomelatina

Similar a melatonina, es un agonista de receptores de melatonina MT₁ y MT₂. Estudios han mostrado que puede aumentar la duración del sueño REM y el sueño de ondas lentas (N3 NREM) y reduce el tiempo de vigilia durante el sueño.

No hay estudios que apoyen su uso en pacientes con insomnio¹⁷.

8) Tratamientos farmacológicos alternativos o naturales

Ampliamente usados en el tratamiento del insomnio, en la mayoría de las ocasiones son automedicados.

a) Extractos de valeriana es el agente mejor estudiado y el más usado universalmente, sin embargo, el resultado de dichos estudios es controversial y su real eficacia no logró ser comprobada^{2, 16,17}.

b) L-Triptófano es un aminoácido esencial que juega un importante rol para promover la liberación de serotonina, involucrada en la regulación del sueño y el placer.

Su uso favorecería el sueño, ya que la serotonina es precursora de melatonina. Sin embargo, su uso se asocia a numerosos efectos secundarios, tales como: acidez, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del apetito, cefaleas, mareos, somnolencia, sequedad de la boca y visión borrosa. Por estos motivos, asociado a la ausencia de estudios que apoyen su uso en insomnio, es que el L-triptófano no es recomendado para el tratamiento del insomnio.

La AASM, en sus guías publicadas para manejo del insomnio crónico el año 2017, establece que la valeriana y los otros productos naturales, no son recomendados para el tratamiento del insomnio, dado principalmente por su escaso beneficio y por sus potenciales efectos adversos^{2,16,17}.

RECOMENDACIONES FINALES

- Es de suma importancia mejorar la educación en sueño de la población general, con el objetivo de resaltar la importancia de un buen dormir, como medida básica para una buena salud y calidad de vida.
- A nivel de atención primaria, es necesario incorporar las medidas de higiene de sueño como una herramienta esencial en la prevención de los trastornos del sueño, permitiendo así que los pacientes lo integren como un estilo de vida para el cuidado del buen dormir.
- Difundir en todos los profesionales de salud la importancia del adecuado y oportuno tratamiento del insomnio crónico, seleccionando idealmente medidas no farmacológicas y evitando la inmediata implementación de tratamientos farmacológicos de cualquier tipo.

- Mejorar la educación y sensibilización de todos los profesionales de la salud para la detección precoz de otros trastornos del sueño, tales como apneas obstructivas del sueño. Lo importante es resaltar que estos trastornos son en su mayoría tratables, sin embargo, muchos pacientes persisten hasta la fecha siendo sub-diagnosticados.

- Si bien existe un largo listado de medicamentos que pueden utilizarse para el insomnio crónico, los que incluso pueden mejorar la duración y continuidad del sueño, con un perfil aceptable de efectos secundarios. Es relevante señalar que el medicamento ideal no existe.

- Un adecuado tratamiento del insomnio puede mejorar la salud, funcionalidad y calidad de vida del paciente afectado.

- Reforzar que la mejor terapia para el insomnio no son los fármacos, si no la terapia cognitiva conductual, la cual, a pesar de todos los potenciales prejuicios para su uso, tiene bases sólidas en demostrar su eficacia y su mantención a largo plazo.

- Estudios futuros destinados a comprender mejor la neurobiología y la genética del sueño, así como la fisiopatología del insomnio, son cruciales para desarrollar un tratamiento farmacológico específico que sea curativo y personalizado.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia. [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>.
2. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
3. Chawla J, Park Y, Passaro E. Insomnia [Internet]. Medscape; 2020 Enero 05 [citado 2021 Mayo 09]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1187829-overview>
4. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ*. 2016;354:i2123. doi: 10.1136/bmj.i2123.
5. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Chile: Pontificia Universidad Católica, Universidad Alberto Hurtado; 2010 [citado 2021 Mayo 09]. 1064 p. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
6. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud Chile 2016-2017, Segunda entrega de resultados [Internet]. Santiago de Chile: Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública; 2018 [citado 2021 Mayo 09]. 59 p. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
8. Brownlow JA, Miller KE, Gehrman PR. Insomnia and Cognitive Performance. *Sleep Med Clin*. 2020;15(1):71-76. doi: 10.1016/j.jsmc.2019.10.002.
9. Dujardin S, Pijpers A, Pevermagie D. Prescription Drugs Used in Insomnia. *Sleep Med Clin*. 2020;15(2):133-145. doi: 10.1016/j.jsmc.2020.02.002.
10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
11. Ellis J, Hampson SE, Cropley M. The role of dysfunctional beliefs and attitudes in late-life insomnia. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):81-4. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.06.007.
12. Soong C, Burry L, Greco M, Tannenbaum C. Advise non-pharmacological therapy as first line treatment for chronic insomnia. *BMJ*. 2021;372:n680. doi: 10.1136/bmj.n680.
13. World Sleep Society. <http://worldsleepsociety.org/>
14. Geiger-Brown JM, Rogers VE, Liu W, Ludeman EM, Downton KD, Diaz-Abad M. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid

- insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;23:54-67. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.007.
15. Salari N, Khazaie H, Hosseini-Far A, Khaledi-Paveh B, Ghasemi H, Mohammadi M, et al. The effect of acceptance and commitment therapy on insomnia and sleep quality: A systematic review. *BMC Neurol.* 2020;20(1):300. doi: 10.1186/s12883-020-01883-1.
 16. Hassinger AB, Bletnisky N, Dudekula R, El-Solh AA. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(9):1035-1043. doi: 10.1080/14656566.2020.1743265.
 17. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245. doi: 10.1124/pr.117.014381.
 18. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, Roehrs T, Walsh JK, Woods JH, Buysse DJ, Meyer RE. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. *Sleep Med Rev.* 2004;8(1):7-17. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00042-X.
 19. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med.* 2016;22:13-17. doi: 10.1016/j.sleep.2016.04.003.
 20. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(5):394-402. doi: 10.2146/ajhp130221.