



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 83

Insomnio

Marzo 2013

INSOMNIO

SUMARIO

1. El sueño
2. El insomnio
3. Epidemiología del insomnio
4. Tratamiento del insomnio
 - 4.1. Tratamiento farmacológico
 - 4.1.1. Agonistas GABAérgicos
 - 4.1.1.1. Benzodiazepinas
 - 4.1.1.2. Fármacos “Z” relacionados con las benzodiazepinas
 - 4.1.2. Agonistas de receptores de melatonina
 - 4.1.3. Antihistamínicos (anti-H₁) de acción central
 - 4.1.4. Plantas medicinales
 - 4.1.5. Enfoque farmacológico del insomnio
 - 4.2. Psicoterapia
 - 4.3. Acupuntura
5. El papel del farmacéutico
6. Bibliografía

La Asociación Mundial de Medicina del Sueño (*World Association of Sleep Medicine, WASM*) celebra el **Día Mundial del Sueño** (*World Sleep Day*¹) el 21 de Marzo de 2014, con el lema “**sueño reparador, respiración fácil, cuerpo Sano**” (*Restful Sleep, Easy Breathing, Healthy Body*) y con el objetivo de llamar la atención sobre distintos problemas vinculados al sueño, así como para promover la prevención, la educación y una mejor comprensión de un grupo de trastornos que afectan a salud y la calidad de vida de prácticamente la mitad de la población mundial.

1. EL SUEÑO

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, recientemente se ha propuesto una nueva hipótesis (*Tononi, 2014*), bautizada como *hipótesis de la homeostasis sináptica* (*synaptic homeostasis hypothesis, SHY*), 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; algo así como “*el precio que el cerebro tiene que pagar por el aprendizaje y la memoria*”, como indican los autores de dicha hipótesis. De esta manera, 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 permitiría al cerebro recuperarse y ayudaría a integrar el material recién aprendido en recuerdos consolidados, para que pueda comenzar de nuevo el día siguiente. Sin embargo, ¿por qué no olvidamos cómo montar en bicicleta al día siguiente de haber aprendido a hacerlo, tras un sueño reparador? Según los autores de esta hipótesis, porque los circuitos neuronales implicados en ese aprendizaje son, mientras dormimos, menos debilitados que otros circuitos, que no participaron activamente en el proceso de aprendizaje. En definitiva, la consolidación y la integración de recuerdos, así como la restauración de la capacidad de aprender, se derivarían de la capacidad del sueño para disminuir la fuerza sináptica.

De una u otra manera, 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 definirse 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 ha comprobado (*Spiegel, 1999*) que la falta de sueño tiene efectos perjudiciales sobre el metabolismo y el sistema endocrino que equivalen a un envejecimiento acelerado del cuerpo; como resultado, la falta de sueño puede aumentar la gravedad de los trastornos crónicos relacionados con la edad. En otras palabras: un sueño de duración y calidad adecuadas previene el envejecimiento prematuro. Hace más de 2.000 años Hipócrates ya afirmaba que *hay enfermedad si el sueño o*

¹ <http://worldsleepday.org/>

la vigilia son excesivos.

En un sujeto adulto joven, el sueño se suele distribuir en las siguientes fases:

- Fase 1 (de adormecimiento): 5%.
- Fase 2 (sueño superficial): 45-50%.
- Fases 3-4 (sueño profundo): 25%.
- Fase REM (sueño paradójico o rápido; *Rapid Eyes Movements*): 25%.

Cuando se producen alteraciones en el ritmo sincronizado de estas fases del sueño, tienen lugar diversos trastornos del sueño. Por su parte, 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 ésta 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*, de acuerdo a la disminución de la exposición a la luz solar por 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 (de donde deriva el término REM: *rapid eyes movements*), 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 y la secreción de esteroides adrenales alcanzan sus niveles más bajos y la secreción de hormona del crecimiento es más elevada. La interrupción artificial de esta fase conduce a irritabilidad y ansiedad, incluso aunque la duración total del sueño no se reduzca. Por el contrario, el sueño no-REM es lento, sin movimientos oculares rápidos, el tono muscular se conserva y hay un enlentecimiento progresivo del EEG. Fisiológicamente, durante la fase REM se produce una sincronización de las proyecciones talamocorticales, lo que es 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. Los principales están situados en el área ventrolateral posterior del núcleo preóptico, el cual se encuentra mediado por el **ácido γ -aminobutírico** (GABA) y la **galanina**; la *región tuberomamilar* del hipotálamo posterior, mediada por la **histamina**; el *núcleo dorsal del rafe*, de carácter **serotoninérgico**; el sistema **dopaminérgico mesencefálico**; 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**.

Durante la vigilia, las actividades noradrenérgica, serotoninérgica, histaminérgica y colinérgica están aumentadas y disminuyen progresivamente durante la fase de sueño no-REM. Por su parte, 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, siendo 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. En este sentido, la actividad *hipocretinérgica* podría intervenir en la consolidación del periodo de despertar, evitando la transición brusca entre las fases de vigilia y sueño; por otro lado, desde el **sistema reticular ascendente** (RAS), 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.

La **vigilia** y el **sueño** son, por tanto, dos estados fisiológicos antagónicos gobernados por múltiples estructuras del sistema nervioso central. El equilibrio que permite iniciar y mantener el sueño depende fundamentalmente de los neurotransmisores inhibidores GABA y galanina presentes en el núcleo preóptico ventrolateral. Las hipocretinas son neuropéptidos de naturaleza excitatoria, sintetizados por neuronas del hipotálamo lateral y posterior que presentan amplias proyecciones en el sistema nervioso central (*locus coeruleus*, núcleos del rafe, área tegmental ventral, etc.) y que actúan sobre receptores específicos – *Hcrt-1* y *Hcrt-2* – donde parece que cumplen un destacado papel en la etiopatogenia de ciertos trastornos del sueño, como la narcolepsia.

Otro agente que interviene 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, fenómeno mediado por la innervación simpática de dicha glándula. La producción de melatonina es suprimida por la luz en los animales mamíferos, lo que hace de 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.

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.

El ciclo luz-oscuridad es el estímulo sincronizador principal. La melatonina se sintetiza y se secreta al inicio de la oscuridad, alcanzando su pico en mitad del periodo de sueño (entre 2 y 4 de la mañana) y gradualmente va descendiendo en la segunda mitad de la noche. Pero, 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 alteraciones de los ciclos diarios (circadianos) del humor, del sueño, de la temperatura y de diversas funciones endocrinas en estos pacientes. Por otro lado, se ha

contrastado la eficacia antidepressiva de algunos agentes – como la agomelatina – agonistas selectivos de receptores de la melatonina (Bourin, 2009), posiblemente normalizando los mencionados ritmos circadianos. Además, la melatonina ejerce en condiciones fisiológicas múltiples efectos a distintos niveles del organismo, no sólo en relación con el sueño o los ritmos circadianos (ver figura 1), por lo que su administración exógena podría interferir en algunos de ellos (Álamo, 2009).

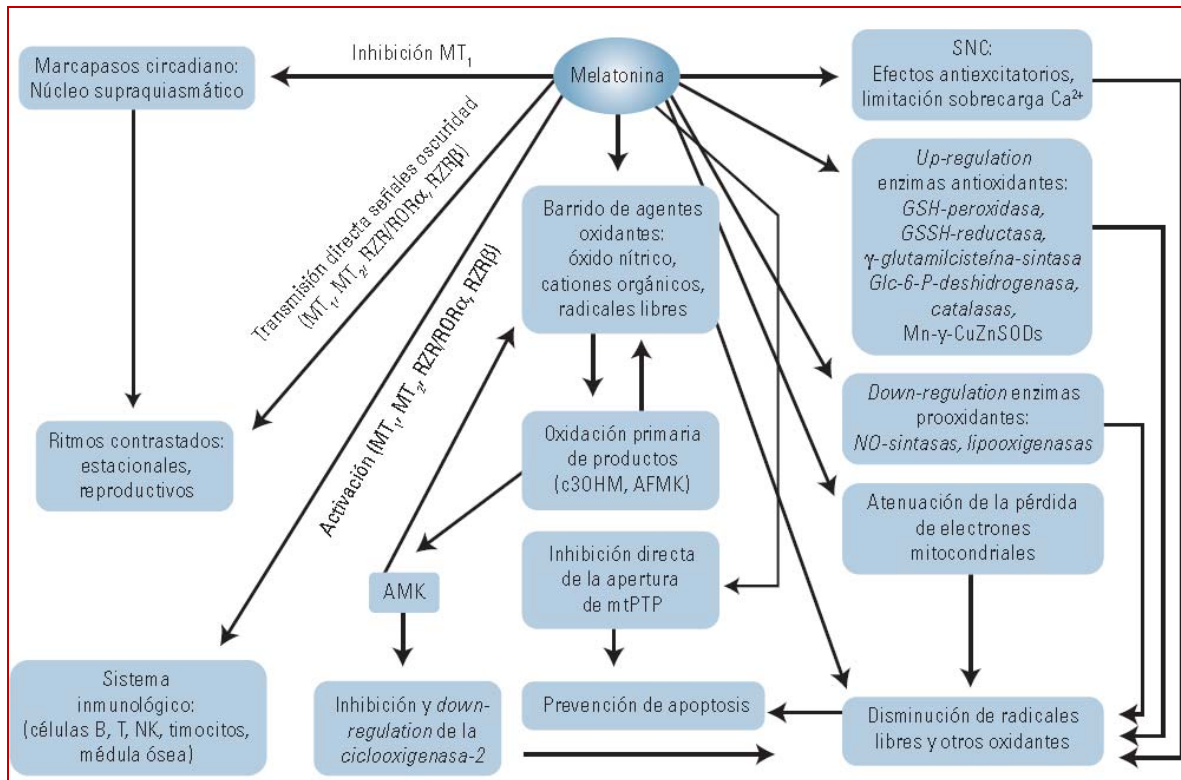


Figura 1

2. EL INSOMNIO

El insomnio implica una sensación subjetiva de malestar respecto a la duración o a la calidad del sueño, que se percibe como insuficiente y no reparador, y que afecta negativamente a la actividad cotidiana del sujeto. En el insomnio es habitual la presencia de incapacidad para conciliar el sueño, el aumento del número de despertares nocturnos, la disminución del tiempo de sueño con despertares demasiado tempranos o la sensación de que el sueño ha sido insuficiente para recuperar el tono normal de funcionamiento vital.

En realidad, el insomnio no viene definido solo por la disminución de una cantidad determinada de la duración del sueño; de hecho, hay otros trastornos del sueño que también la tienen o incluso personas que restringen voluntariamente la duración de su sueño. Por otro lado, 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 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.**

Aunque el insomnio es generalmente considerado como un trastorno del sueño, su fisiopatología sugiere un fenómeno más complejo, una combinación de un estado de hiperexcitación durante el sueño y de exceso de alerta, frente al perfil del sueño fisiológico, con aumento de la tasa metabólica, de los niveles de cortisol y de corticotropina (ACTH) durante la fase inicial del sueño en estos pacientes, así como una reducción del tono parasimpático en el proceso de adaptación de la respuesta cardíaca y un aumento de la actividad electroencefalográfica de alta frecuencia durante el sueño no-REM (Buysse, 2013).

De acuerdo con los criterios DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición), el diagnóstico de insomnio primario requiere que estos síntomas se presenten al menos tres veces a la semana, durante todo un mes. Es importante considerar que el efecto de este trastorno no se limita a las horas nocturnas, ya que comporta distintas alteraciones de la actividad diurna, como una disminución de la atención, un menor rendimiento intelectual, un descenso notable de la energía y una mayor irritabilidad e inestabilidad emocional, entre otras. Tradicionalmente, se clasifican los tipos de insomnio en función de su intensidad, duración y naturaleza:

- Intensidad: leve, moderada o grave
- Duración: transitorio (2-3 días), de corta duración (1-3 semanas) o de larga duración (más de 3 semanas).
- Naturaleza:
 - o Insomnio de conciliación: se tarda más de 30 minutos en conciliar el sueño.
 - o Insomnio de mantenimiento: el sueño se interrumpe durante la noche y resulta difícil volver a conciliarlo.
 - o Despertar precoz

3. EPIDEMIOLOGÍA DEL INSOMNIO

El insomnio puede ser consecuencia de muy diversos trastornos orgánicos, psíquicos o factores externos (insomnio secundario), aunque hasta en un 20% de los casos se puede considerar como un trastorno primario, mientras que en el restante 80% pueden identificarse posibles causas (insomnio secundario). No obstante, es muy difícil en muchos casos 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*.

Se considera que los *síntomas de insomnio* son muy comunes entre la población general adulta, habiéndose estimado una prevalencia anual del 35-50%, en tanto que la de *insomnio propiamente dicho* estaría en el rango del 12-20% (Roth, 2011), que en el caso de las personas mayores de 55 años insomnio afectaría a un 30% (Lemoin, 2012); en España un 21% de las personas mayores de 15 años tienen insomnio, siendo más común en las mujeres que en los varones (24% vs. 18%), incrementándose la prevalencia con la edad (Ohayon, 2010). En cuanto al tipo de insomnio, un estudio realizado en Canadá (Morin, 2011) encontró que el insomnio

relacionado con un acortamiento sustancial de su duración era la forma más común (50-70%), seguido de las dificultades para conciliar el sueño (35-60%) y el carácter no restaurador del sueño (20-25%); obviamente, bastantes pacientes referían dos o más tipos diferentes de insomnio. El insomnio tiende a hacerse crónico en el 40-70% de los individuos que dice padecer insomnio.

Los factores de riesgo asociados a una mayor prevalencia de insomnio son la coexistencia de depresión, sexo femenino, edad avanzada, bajo estatus económico, patologías crónicas concomitantes, estado marital (con mayor riesgo para los divorciados o separados que para los emparejados y para los que han permanecido siempre solteros) y raza (mayor para los afroamericanos que para los caucásicos). Asimismo, el propio insomnio es un factor de riesgo para las enfermedades mentales y, en particular, para la depresión; en concreto, la tasa de depresión entre los individuos con insomnio es 2,1 veces mayor (IC_{95%} 1,86 a 2,38) que en la población general (*Baglioni, 2011*). Asimismo, empeora la respuesta a corto y largo plazo del tratamiento antidepresivo y de los pacientes alcohólicos, e incrementa el riesgo de síndrome metabólico, hipertensión y de enfermedad coronaria (*Langsand, 2011*).

Por otro lado, es importante tener 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 insomnes 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.

4. TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

En el tratamiento del insomnio se deben tener en cuenta tanto medidas de carácter no farmacológico (higiene del sueño y psicoterapia), como distintos tratamientos farmacológicos, de acuerdo con la fisiopatología y en función de la gravedad y duración de la sintomatología. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al insomnio primario son mal conocidos, aunque se asume que pueden depender de un desequilibrio entre la inhibición de los sistemas mantenedores de la vigilia y los encargados de activar los sistemas generadores del sueño. Precisamente, las modificaciones ejercidas sobre dichos mecanismos, en uno u otro sentido, constituyen el fundamento del uso de las herramientas terapéuticas disponibles en la actualidad.

Cualquier opción terapéutica del insomnio debe pasar necesariamente por una adecuada **higiene del sueño**; es decir, la realización sistemática de una serie de medidas relacionadas con el estilo de vida de la persona, previniendo comportamientos afianzadores del insomnio y potenciando aquellos hábitos que mejoran la calidad del sueño. Las instrucciones para la higiene del sueño son detalladas en un apartado posterior.

Básicamente, existen dos líneas terapéuticas, la psicoterapia (principalmente, a través de terapia cognitivo-conductual) y la farmacoterapia. En Estados Unidos, los pacientes suelen preferir la psicoterapia, aunque dos terceras partes de los pacientes que utilizan fármacos hipnóticos afirman estar moderadamente satisfechos de sus efectos (*Buyse, 2013*).

4.1. Tratamiento farmacológico

Actualmente, el arsenal farmacológico para el insomnio es limitado, aunque puede decirse que el nivel de respuesta es, en general, satisfactorio. Básicamente, se dispone de las siguientes opciones:

- **Agonistas (activadores) GABAérgicos:**
 - o *Benzodiazepinas*: lormetazepam, midazolam, flurazepam, triazolam.
 - o *Fármacos "Z"*: Análogos farmacológicos de benzodiazepinas (zaleplón, zolpidem, zopiclona, etc.).
- **Agonistas melatoninérgicos**: melatonina y derivados.
- **Antagonistas histamínicos H₁ de acción central**: doxilamina, difenhidramina.
- **Plantas medicinales**: valeriana (*Valeriana officinalis*), lúpulo (*Humulus lupulus*), pasiflora (*Passiflora incarnata*), melisa (*Melisa officinalis*), etc.

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 cm² referidas a varios dominios de la calidad y cantidad del sueño, y del comportamiento durante el día, que recogen directamente la percepción de cada paciente. Los dominios son: inducción del sueño (*getting to sleep, GTS*; cuestiones 1 a 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).

4.1.1. Agonistas GABAérgicos

El GABA se encuentra en todo el cerebro, pero su mayor concentración está en el cerebelo. Posiblemente todas las neuronas inhibitorias cerebelosas transmitan con GABA, ellas son las Purkinje, las células en canasta, las estrelladas y las de Golgi. Las neuronas GABAérgicas están localizadas en la corteza, hipocampo y las estructuras límbicas; son neuronas de circuito local en cada una de las estructuras o sea que su cuerpo celular y sus axones están contenidos dentro de cada una de las estructuras. Los haces GABAérgicos mejor conocidos son los cuerpos neuronales que se encuentran en el estriado y envían sus fibras hacia la *substancia nigra* y los cuerpos neuronales de las células de Purkinje que se encuentran en la corteza cerebelosa y emiten proyecciones al núcleo dorsal de Dieters, así como a los núcleos intercerebelares, interposito y fastigial. Asimismo, se ha confirmado la existencia de neuronas GABAérgicas en la glía, hipófisis anterior, hipotálamo y células beta de los islotes del páncreas. Se han demostrado presuntas sinapsis GABAérgicas inhibitorias con mayor claridad entre las neuronas de Purkinje cerebelosas y sus efectores en el núcleo de Deiters, entre las pequeñas neuronas intercalares y las principales células eferentes de la corteza cerebral, bulbo olfatorio, núcleo cuneiforme, hipocampo y núcleo septal lateral y entre el núcleo vestibular y las neuronas trocleares.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, y en la mayoría de las neuronas cerebrales se expresan receptores para este neurotransmisor. Se

² El paciente indica un punto entre 0 y 10 cm, cuantificando su percepción de cada tema consultado.

conocen tres receptores para el GABA: 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 las respuestas de inhibición más lenta y prolongada del GABA. El receptor de GABA_A es el que se encuentra más ampliamente distribuido en el sistema nervioso de los mamíferos y parece tener un papel importante en el desarrollo posnatal de la plasticidad sináptica, así como en diversas funciones cerebrales (Martín, 2009).

Se han identificado 16 subunidades diferentes clasificadas en siete familias que pueden conformar el receptor GABA_A: $\alpha(1-6)$, $\beta(1-3)$, $\gamma(1-3)$, δ , ϵ , θ , π . A pesar de la gran variedad, la mayoría de los receptores de GABA_A expresados en el cerebro están compuestos por dos subunidades α , dos subunidades β y una subunidad γ ; esta última puede reemplazarse por δ , ϵ , θ o π . Además, se cree que la mayoría de los receptores GABA_A portan una sola variante de subunidad α , β y γ . El subtipo de receptor de GABA_A que más abunda en el sistema nervioso central es el formado por las subunidades $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (60%), seguido por $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ (15-20%), $\alpha 3\beta \gamma 2/3$ (10-15%) y $\alpha 5\beta 3\gamma 2/\gamma 3$ (15%)

Los hipnóticos GABAérgicos se dividen en dos grandes apartados: los derivados benzodiazepínicos y los no benzodiazepínicos, aunque todos ellos actúan más o menos selectivamente sobre determinadas subunidades del receptor GABA_A que potencian los efectos del ácido γ -aminobutírico (GABA) sobre dicho receptor. En términos bioquímicos, estos fármacos aumentan la respuesta de ciertas neuronas al GABA, facilitando la apertura de los canales de iones cloruro que son activados por este aminoácido neurotransmisor, el cual media gran parte de la transmisión sináptica inhibitoria en el sistema nervioso central. Los agentes hipnóticos de este grupo dan lugar a un aumento de la frecuencia de apertura del canal inducida por GABA, sin producir cambios en la conductancia o el tiempo medio de apertura. Este efecto es compatible con la observación de que tales fármacos no se fijan al sitio de unión de GABA en el receptor GABA_A (sitio ortostérico), sino a un sitio modulador cuya ocupación ocasiona que el GABA incremente su afinidad por el receptor cuando el poro está abierto. 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 términos farmacoterapéuticos, los efectos asociados a la activación de este receptor son ansiolíticos, hipnóticos, amnésicos, miorelajantes y anticonvulsivantes. Según se ligen con mayor o menor afinidad o produzcan un efecto estimulante (agonista) más o menos intenso sobre una o varias de estas subunidades, los efectos neurológicos pueden variar. Ello está conduciendo al desarrollo de fármacos cada vez más selectivos, con la intención de potenciar alguno de los efectos de interés terapéutico y limitar los adversos o los innecesarios. En este sentido, tiene un particular interés la subunidad 3 del receptor GABA_A, principalmente ligada al efecto hipnótico. En general, las acciones resultantes de la estimulación de las diferentes subunidades del receptor GABA_A son las siguientes (Gago, 2012):

- $\alpha 1\beta \gamma \pi$: Ataxia, deterioro locomotor, potencial de abuso, sueño, ansiolisis.
- $\alpha 2\beta \gamma \pi$: Ansiolisis, potencial de abuso, miorelajación, sueño.
- $\alpha 3\beta \gamma \pi$: Deterioro locomotor, potencial de abuso, miorelajación, sueño, ansiolisis.
- $\alpha 5\beta \gamma \pi$: Amnesia, potencial de abuso y tolerancia.

4.1.1.1. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas acortan el tiempo necesario para conciliar el sueño y aumentan la duración total del mismo, aunque este último efecto sólo aparece en sujetos que normalmente duermen menos de 6 horas cada noche. Con la utilización de agentes que presentan una duración de acción corta se puede paliar el efecto *resaca* al despertar. En la actualidad, las benzodiazepinas sólo se recomiendan para cursos cortos de tratamiento del insomnio, ya que con el uso continuado se desarrolla tolerancia al cabo de un par de semanas y, al cesar el tratamiento, pueden aparecer insomnio de rebote y síndrome de abstinencia.

Las benzodiazepinas también se emplean antes de la cirugía, tanto general como dental, y en estas circunstancias sus propiedades ansiolíticas, sedantes y amnésicas suelen resultar beneficiosas. El **midazolam** por vía intravenosa se utiliza con frecuencia para inducir la anestesia y producir sedación y relajación en exploraciones endoscópicas, además de que su efecto amnésico ayuda a que el paciente no recuerde la experiencia y ello facilita su repetición, en caso necesario. En este sentido, las benzodiazepinas (en tanto mayor medida cuanto más rápidamente son absorbidas o cuando se administran por vía iv) impiden o dificultan la memorización de los acontecimientos ocurridos mientras dura su influencia (*amnesia anterógrada*); éste es un efecto que no se observa con otros depresores del sistema nervioso central. El **flunitrazepam** (*Rohipnol*®, suspendido) fue tristemente célebre como fármaco utilizado para *hipnotizar* a la persona antes de cometer abusos sexuales o robos (*beso del sueño*), ya que las víctimas frecuentemente tenían dificultad para recordar exactamente lo que ocurrió durante el ataque. Posiblemente, triazolam y otros hipnóticos de absorción y efectos hipnóticos muy rápidos (incluyendo a los “agentes Z”) también son utilizados con similares intenciones.

Las benzodiazepinas reducen la proporción de sueño REM, aunque en menor proporción que otros hipnóticos más antiguos, y al final del periodo de administración de estos fármacos también hay un rebote del mismo. **Todas las benzodiazepinas presentan las mismas acciones farmacológicas**, si bien sus efectos varían dependiendo de sus características farmacocinéticas, de la vía de administración y de la dosis empleada. Por lo general, a dosis bajas se comportan como ansiolíticos, a dosis mayores como hipnóticos y miorelajantes, y a dosis altas como anticonvulsivantes. En España, las benzodiazepinas más comúnmente utilizadas como hipnóticos son **lormetazepam** (Aldosomnil®, Loramet® y EFG), **midazolam** (Buccolam®, Dormicum® y EFG), **flurazepam** (Dormodor®) y **triazolam** (Halcion®), aunque eventualmente se emplean otras diversas con este mismo fin.

Una sobredosis de benzodiazepinas es considerablemente menos peligrosa que la de los antiguos sedantes e hipnóticos, tales como los barbitúricos o el meprobamato. Como estos últimos, las benzodiazepinas también se emplean en intentos de suicidio, aunque su baja toxicidad aguda es una ventaja muy notable. La sobredosis causa un sueño prolongado pero sin deprimir intensamente la respiración o la función cardiovascular; sin embargo, en presencia de otros depresores del sistema nervioso central, particularmente el alcohol, las benzodiazepinas pueden producir una depresión respiratoria grave que puede poner en peligro la vida del paciente. Afortunadamente, el efecto de las benzodiazepinas se puede contrarrestar de forma rápida y efectiva administrando mediante inyección intravenosa el antagonista **flumazenilo** (*Anexate*®, EFG), aunque como la duración de su acción es sólo de unas 2 horas, puede ser necesaria la administración repetida o la perfusión continua de flumazenilo, ajustando individualmente la dosis en función de la respuesta.

Los principales efectos colaterales durante su uso terapéutico son la somnolencia, la confusión, la amnesia y una coordinación psicomotriz mermada, que afecta considerablemente

a las habilidades manuales, incluyendo la destreza al volante de un automóvil. La duración de acción larga e impredecible de muchas benzodiazepinas es importante en relación con sus efectos adversos y, de hecho, las de larga duración, como el nitraxepam, ya no se usan como hipnóticos e incluso las de duración intermedia, como el **lorazepam**, pueden perjudicar el rendimiento laboral y la conducción de vehículos durante el día siguiente a su administración.

Con todas las benzodiazepinas aparece, al igual que ocurría con los barbitúricos pero generalmente de forma más lenta, el fenómeno de **tolerancia** o la necesidad de ir escalando la dosis gradualmente para producir el efecto deseado, así como el desarrollo de dependencia, tanto psicológica como física. El grado de tolerancia está gobernado tanto por el número de receptores ocupados, que depende de la dosis, como por la duración de su ocupación por el fármaco, que puede variar en función de su uso terapéutico. Por lo tanto, la tolerancia a las benzodiazepinas es marcada cuando se utilizan de forma continua en el tratamiento de la epilepsia pero de menor intensidad cuando se utilizan para inducir el sueño por la noche y el sujeto está relativamente libre de fármaco durante el día. La situación es menos clara cuando se considera el efecto ansiolítico.

El principal inconveniente de las benzodiazepinas es que producen **dependencia**. Tanto en sujetos control como en pacientes, la interrupción brusca de un tratamiento con estos fármacos que haya durado varias semanas o meses produce una ansiedad de rebote aumentada, 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 benzodiazepinas. Con el diazepam, los síntomas pueden tardar hasta 3 semanas en manifestarse; con las benzodiazepinas de corta duración, la aparición es más brusca. Con el triazolam, un fármaco de acción muy corta, 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. Los síntomas de retirada, tanto físicos como psicológicos, dificultan que los pacientes dejen de tomar estos fármacos, pero el deseo compulsivo (es decir, la dependencia psíquica severa, que dura más que el síndrome físico de abstinencia y que aparece con muchas sustancias de abuso) no constituye un problema especialmente relevante para las benzodiazepinas. Por esta razón, se recomienda una retirada gradual, bajando la dosis progresivamente.

La somnolencia, la confusión, la amnesia y la descoordinación, además de reducir la destreza al volante de un automóvil, puede tener otras importantes repercusiones, en particular para las personas de edad avanzada, a las que puede deteriorar su capacidad para andar y propiciar las caídas y, en consecuencia, incrementar el riesgo de fracturas. Este es uno de los motivos principales por los que el uso de benzodiazepinas no suelen recomendarse en ancianos para el tratamiento del insomnio. Lamentablemente, en la práctica clínica real, son numerosos los ancianos a los que se prescriben para esta indicación.

Un meta-análisis de 24 estudios clínicos, con 2.417 participantes (Glass, 2005) encontró que la calidad del sueño mejoró significativamente con las benzodiazepinas, el tiempo total de sueño aumentó (media 25,2 minutos) y el número de despertares nocturnos disminuyó (0,63) con el uso de hipnóticos en comparación con el placebo. Sin embargo, los eventos adversos fueron más frecuentes que con placebo: los eventos cognitivos adversos fueron 4,78 veces más frecuentes (IC_{95%} 1,47 a 15,47; P<0.01); los psicomotrices lo fueron 2,61 veces (IC_{95%} 1,12 a 6,09) y los registros de cansancio diurno lo fueron 3,82 veces (IC_{95%} 1,88 a 7,80; P<0,001) entre las personas que utilizaron un hipnótico en comparación con el placebo. 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 efecto es pequeño; asimismo, el aumento del riesgo de eventos adversos también es estadísticamente significativa y de potencial relevancia clínica en las personas mayores en situación de riesgo de caídas y de deterioro cognitivo. En definitiva, en las personas mayores de 60 años, los beneficios de estos medicamentos no justificarían el aumento del riesgo, sobre todo si tienen factores de riesgo adicionales de eventos adversos cognitivos o psicomotores.

4.1.1.2. Fármacos “Z” relacionados con las benzodiazepinas

Se trata de un grupo de fármacos con propiedades hipnóticas similares a las de las benzodiazepinas y están prácticamente desprovistos de efectos ansiolíticos. El término de “fármacos Z” proviene del hecho de que todos ellos comienzan por esta letra: **zolpidem** (Dalparan®, Stilnox®), **zopiclona** (Datolan®, Limovan®, Siaten®, Zopicalma® y EFG) y **zaleplon** (Sonata®, actualmente sin comercialización). Todos ellos actúan sobre el sitio receptor de las benzodiazepinas en varios subtipos de canales de cloruro operados por GABA. Están indicados únicamente en el tratamiento del insomnio transitorio, de corta duración y crónico en adultos (incluyendo dificultades para iniciar el sueño, despertares nocturnos y despertar precoz).

Todos ellos tienen una semivida de eliminación corta (zolpidem: 2-3 h; zopiclona: 3,5-6 h), por lo que su utilidad se centra más en las formas de insomnio donde predomina la dificultad para iniciar el sueño. En este sentido, un meta-análisis realizado sobre 13 estudios conteniendo 65 comparaciones de fármaco Z-placebo que incluían 4.378 pacientes de diferentes países (Huedo, 2012), mostró que los fármacos Z disminuyeron la latencia del sueño (medida mediante técnicas polisomnográficas) en 22 minutos (-33 a -11 minutos) en comparación con placebo. Pero no se encontraron efectos significativos en el número de despertares, el tiempo total de sueño, eficiencia del sueño y la calidad subjetiva del sueño, en comparación con el placebo.

La incidencia de sus efectos adversos está relacionada con la dosis utilizada y es mayor en pacientes ancianos. Son frecuentes la somnolencia, los mareos, las cefaleas y una disminución del estado de alerta, así como la amnesia anterógrada, que puede afectar al comportamiento. Ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada.

4.1.2. Agonistas de receptores de melatonina

Como ya se ha indicado, la melatonina es una hormona sintetizada y secretada fisiológicamente por la glándula pineal, cuya producción es suprimida por la luz en el ser humano y otros animales mamíferos. El ciclo luz-oscuridad es el estímulo sincronizador principal. La participación de la melatonina en el mantenimiento del ritmo circadiano y en la regulación del sueño está mediada esencialmente por dos receptores de alta afinidad para la melatonina (MT₁: inducción sueño y MT₂: sincronización reloj circadiano) presentes en el núcleo supraquiasmático (hipotálamo), la hipófisis anterior (*pars tuberalis*) y la retina. La melatonina se sintetiza y se secreta al inicio de la oscuridad, alcanzando su pico en mitad del periodo de sueño (entre 2 y 4 de la mañana) y gradualmente va descendiendo en la segunda

mitad de la noche. La producción endógena de melatonina va paulatinamente reduciéndose con la edad, especialmente a partir de los 50 años.

La **melatonina** ha sido autorizada como medicamento³ (*Circadin*®) para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. Dado que la semivida de eliminación de la melatonina en el organismo humano es muy breve, se han formulado los comprimidos de *Circadin*® para la liberación retardada de melatonina a lo largo de varias horas, simulando su secreción natural. Así administrada, la melatonina mejora la calidad del sueño y la capacidad para funcionar normalmente al día siguiente. Se ha sugerido que el efecto hipnótico de la melatonina administrada exógenamente podría deberse 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).

Al tomar en conjunto los datos de dos amplios estudios clínicos de fase III (*Lemoine, 2007; Wade, 2007*), se apreció una diferencia global del 14% en el porcentaje de pacientes respondedores al considerar conjuntamente las escalas QOS (calidad del sueño) y BFW (comportamiento tras despertar). Consideradas aisladamente, las diferencias entre el tratamiento con melatonina y placebo fueron del 13,5% en la escala QOS y del 10,3% en la BFW; en todos los casos las diferencias fueron significativas. En un análisis *post hoc* (*Lemoine, 2012*) de las subpoblaciones de pacientes bajo tratamiento antihipertensivo, no se observaron diferencias en el control de la tensión arterial ni en otros signos vitales entre aquellos tratados con melatonina o con placebo.

Dos meta-análisis relativamente antiguos recopilaron sistemáticamente los estudios clínicos controlados realizados desde los años 80 del pasado siglo hasta los primeros del presente. En el primero de ellos (*Bzrezinski, 2005*), los datos agrupados de 15 ensayos clínicos indicaron una reducción del periodo de latencia del sueño de 3,9 minutos con melatonina vs. placebo (CI_{95%} 2,5 a 5,4), con un incremento del 3.1% en la eficiencia del sueño (CI_{95%} 0,7 a 5,5) y de 13,7 minutos en su duración (CI_{95%} 3,1 a 24,3). En el otro meta-análisis (*Buscemi, 2005*), la latencia del sueño fue reducida en pacientes insomnes por la melatonina vs. placebo en 7,2 minutos (CI_{95%} -12,0 a -2,4).

Otro meta-análisis más reciente (*Ferricioli, 2013*), realizado sobre 19 ensayos clínicos incluyendo a 1.683 sujetos, encontró una reducción media de la latencia del sueño de 7,1 minutos (CI_{95%} 4,37 a 9,75; p<0,001) y un aumento medio de la duración total del sueño de 8,3 minutos (CI_{95%} 1,74 a 14,75; p=0,013); asimismo, la calidad global del sueño mejoró significativamente en los sujetos que tomaron melatonina, en comparación con placebo.

Los datos clínicos disponibles indican globalmente un efecto muy modesto sobre la duración y la calidad del sueño en los pacientes con insomnio primario, que además solo se manifiesta en una minoría relativa de pacientes. En concreto, la reducción de la latencia del sueño (el tiempo medio transcurrido desde que el paciente se acuesta y hace intención de dormir, hasta que efectivamente alcanza el sueño) es de apenas 4-9 minutos de media, y un incremento de la duración que, también en término medio, no alcanza el cuarto de hora. En general, presenta una baja tasa de respuesta (alrededor de un tercio de los pacientes), siendo

³ Adicionalmente, existen más de 40 productos de complementos alimenticios comercializados en España, en los que la melatonina figura en su composición.

la diferencia con el placebo pequeña, aunque estadísticamente significativa, con un 14% de media, aunque uno de los estudios solo encuentra un 11%. Con este último dato, el número de pacientes que es necesario tratar para que uno de ellos obtenga un resultado estadísticamente superior al que produciría el placebo (NNT) sería de 9; es decir, solo 1 de cada 9 pacientes tratados obtendría un resultado estadísticamente superior a lo que produciría el placebo.

Por otro lado, no se dispone de comparaciones directas con otros agentes hipnóticos, por lo que es difícil establecer el lugar que puede ocupar inicialmente en la terapéutica del insomnio primario en personas mayores. Desde el punto de vista toxicológico, la melatonina muestra un perfil manifiestamente benigno con una tasa global de eventos adversos por 100 pacientes-semanas que es inferior en algunos estudios a la del propio placebo y sin que se observe ningún fenómeno relacionado con dependencia ni reacciones de insomnio de rebote tras la finalización del tratamiento; de hecho, los parámetros del sueño retornan a los previos al tratamiento o incluso mejoran levemente tras la suspensión.

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

El **ramelteón** es un análogo de la melatonina comercializado en Estados Unidos (*Rozarem*®) para el tratamiento del insomnio caracterizado por la dificultad para conciliar el sueño, en dosis de 8 mg administrados 30 minutos antes de ir a la cama. Se trata de un agonista con alta afinidad hacia los receptores MT₁ y MT₂ que también fue presentado a la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines agency, EMA*) para su aprobación como tratamiento del insomnio primario en la Unión Europea. Sin embargo, su autorización fue rechazada como consecuencia de un dictamen negativo adoptado el 20 de mayo de 2008 por el *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* de la EMA, al considerar que la documentación clínica aportada no había demostrado la eficacia de ramelteón, en la que solo se había tenido en cuenta sólo un aspecto del insomnio, el tiempo hasta la conciliación del sueño. Además, sólo en uno de los tres estudios desarrollado en un entorno natural se había registrado una diferencia significativa en el tiempo para conciliar el sueño entre los pacientes que tomaban ramelteón y los que tomaban placebo, y esta diferencia se consideró demasiado pequeña para ser clínicamente relevante. Adicionalmente, ramelteon no demostró ningún efecto sobre otros aspectos del sueño ni eficacia a largo plazo. En definitiva, el CHMP consideró que los beneficios del ramelteón en el tratamiento del insomnio primario no superaban a los riesgos del uso del medicamento (*EMA, 2008*).

4.1.3. Antihistamínicos (anti-H1) de acción central

La histamina es una amina con múltiples funciones biológicas. Está 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 H_1 . Por otra parte, su receptor H_3 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, 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 un efecto analgésico.

Principalmente, la **difenhidramina** (Soñodor®) y la **doxilamina** (Dormidina®, Dormirel®, Normodorm®) están presentes en diversos medicamentos que se dispensan sin receta médica en nuestro país para el tratamiento del insomnio ocasional. En este caso, no deja de resultar curioso que un efecto adverso común de algunos fármacos utilizados originalmente para el tratamiento de las manifestaciones alérgicas, como es la somnolencia (y que estimuló el desarrollo de antihistamínicos incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, para evitarlos), se haya reconducido hacia una indicación diferente.

Una revisión reciente (Vande, 2012) concluye que los antihistamínicos pueden tener un papel en el tratamiento del insomnio a corto plazo en los adultos más jóvenes, pero la tolerancia se desarrolla rápidamente. Tanto difenhidramina como doxilamina pueden causar una disminución del rendimiento laboral al día siguiente de su uso; por otro lado, presentan un marcado efecto anticolinérgico, lo que se asocia con sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento, aunque no es probable que con las dosis utilizadas en esta indicación (50 mg de difenhidramina y 12,5-25 mg de doxilamina) lleguen a manifestarse significativamente otros efectos anticolinérgicos más relevantes (taquicardia, retención urinaria, etc.). En cualquier caso, con el fin de limitar este perfil farmacológico, se han ensayado otros agentes con actividad antihistamínica H_1 central, pero sin acciones anticolinérgicas. En concreto, la utilización de **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 (Krystal, 2011). Sin embargo, en España no está autorizada esta indicación de la doxepina ni las dosis citadas (está autorizada para el tratamiento de la depresión en dosis de 50-100 mg/día).

4.1.4. Plantas medicinales

Son las partes subterráneas (raíces, rizomas y estolones) de la **valeriana** (*Valeriana officinalis* L. *Valerianaceae*) las que se emplean para el tratamiento del insomnio. Sus 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; por otra parte, presenta una cantidad del 0,5-2,0% de iridoides, 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).

La valeriana es una de las especies que más se han utilizado en fitoterapia para el tratamiento del insomnio. También es la especie sobre la que se han realizado más estudios para comprobar sus efectos. El aceite esencial ha demostrado tener unos efectos

antiespasmódicos, mientras que los valepotriatos son sedantes (Carretero, 2003).

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

La valeriana presenta en ocasiones, normalmente cuando se utiliza por períodos prolongados de tiempo, un efecto paradójico de estimulación nerviosa, que cursa con ansiedad e insomnio. Por esta razón se aconseja tomarla al menos 2 horas antes de acostarse. Es una especie bastante segura, y sólo en ocasiones da lugar a náuseas y vómitos. Tras su uso continuado por largos períodos de tiempo podrían aparecer arritmias, cefalea, nerviosismo, insomnio y midriasis. Sin embargo, su toxicidad aguda se considera baja, ya que la administración de dosis 20 veces mayores a las recomendadas sólo se ha asociado con síntomas poco relevantes, como espasmos abdominales, náuseas, vómitos, fatiga y midriasis.

La **tila** (*Tilia cordata* Mill. *Tiliaceae*) es la inflorescencia de la planta, compuesta por una bráctea liguliforme muy grande, que se suele confundir con una hoja; desde la mitad del nervio medio de esta bráctea sale un pedúnculo largo que acaba en una cima terminal con 3-5 flores blancas amarillentas muy olorosas. La inflorescencia es rica en mucílagos con estructura de *arabinogalactano* (3-10%), que le confiere 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 además se considera seguro, incluso para embarazadas, madres lactantes y niños.

La **melisa** (*Melissa officinalis* L. *Lamiaceae*) es una de las especies vegetales que más se está utilizando como sedante en la actualidad. Es rica en un aceite esencial, con geranial, neral, citronelal y limoneno. Este aceite esencial tiene una composición similar al del limón (*Citrus limon*; *Rutaceae*), lo que le da a la melisa un olor similar a esta fruta, sobre todo cuando se frota la hoja. Los efectos sedantes son atribuidos a este aceite esencial, aunque no hay pocos estudios controlados y la utilización de la misma se basa sólo en su uso tradicional. Algunos autores afirman que el aceite esencial es 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.

El **naranja amargo** (*Citrus aurantium* L. var. *amara*; *Rutaceae*) produce dos drogas, los pericarpios de los frutos, usados como estimulante del apetito, y las flores, conocidas como **azahar**, que tienen propiedades hipnótico-sedantes. Estas flores son ricas en un aceite esencial, cuyos componentes fundamentales son monoterpenos como limoneno y linalol, a los que se responsabiliza de los ligeros efectos sedantes. El azahar se ha utilizado como sedante ligero, normalmente combinado con otras especies vegetales. Se ha usado durante décadas una preparación, conocida como **agua de azahar**, muy utilizada como antiespasmódica y sedante ligera.

El **lúpulo** (*Humulus lupulus* L. *Cannabaceae*) es una planta trepadora que se utiliza fundamentalmente en la fabricación de cerveza, a la que aporta su característico sabor amargo. En Fitoterapia se pueden utilizar los estróbilos – las inflorescencias femeninas – que se agrupan en racimos. En estas inflorescencias hay un aceite esencial (0.3-1.0%) con sesquiterpenos como alfa-humuleno y beta-cariofileno. También es característica la presencia de floroglucinoses amargos, con estructura de α -ácidos (humulona) o β -ácidos (lupulona), que se descomponen en compuestos alifáticos como el 2-metil-3-buten-2-ol o la 2-undecanona y se acumulan en el aceite esencial y en la resina. Se desconocen los principios activos responsables de la actividad hipnótico-sedante, aunque se ha postulado que podrían ser los derivados obtenidos al descomponerse los floroglucinoses, sobre todo el metilbutenol. El lúpulo podría tener ciertos efectos estrogénicos ligeros, por lo que podría dar lugar a muy altas dosis a aborto espontáneo, por lo que no se recomienda su utilización durante el embarazo.

La **pasiflora** (*Passiflora incarnata* L. *Passifloraceae*) es una liana trepadora de la selva amazónica, de la que se usa la sumidad aérea, constituida por los tallos, las hojas y en ocasiones las flores. Presenta trazas de alcaloides indólicos, (harmano, 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.

La **amapola de California** (*Eschscholtzia californica* Cham. *Papaveraceae*) contiene alcaloides isoquinoleínicos en cantidades bastante importantes (0.5%). Entre estos alcaloides aparecen californidina, californina, coptisina, escolina, escolzina, escoltaidina, sanguinarina, protopina, criptopina y celeritrina. Esta especie tiene ciertos efectos inhibidores de la *monoamino-oxidasa*, por lo que puede aumentar los efectos de las catecolaminas. Es por este motivo por el que debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma, ya que podría aumentar la presión intraocular. De igual manera, algunos de sus alcaloides pueden ser ligeramente oxicóticos, por lo que no se recomienda utilizarla durante el embarazo.

Las sumidades floridas del **espino blanco** (*Crataegus monogyna* Jacq. *Rosaceae*) son ricas en flavonoides, con concentraciones entre el 1-2%. Entre ellos, el principal es el hiperósido (0.28%), aunque en menor medida pueden aparecer otros como vitexina y orientina (alrededor del 0.2%). El extracto de espino blanco ha demostrado en ensayos con animales tener unos efectos hipnóticos, así como una cierta actividad cardiotónica, antiarrítmica y vasodilatadora. Actúa como sedante, siendo de gran 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. Por otra parte, se desaconseja utilizarlo durante el embarazo y tampoco debe utilizarse en madres lactantes y en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos que avalen su eficacia y seguridad.

Además de las anteriores especies, se han utilizado como hipnóticas otras como la **hierbaluisa** (*Lippia citriodora* HBK. *Verbenaceae*), **amapola** (*Papaver rhoeas* L. *Papaveraceae*), **lavanda** (*Lavandula angustifolia* Mill. *Lamiaceae*) o **verbena** (*Verbena officinalis* L. *Verbenaceae*), en ocasiones con buenos resultados. Normalmente se usan asociadas a otras plantas medicinales.

4.1.5. Enfoque farmacológico del insomnio

Las benzodiazepinas y otros agonistas del GABA, son eficaces inductores del sueño, pero

presentan un evidente riesgo de dependencia, así como de alteraciones cognitivas, psicomotrices y de la memoria, amén de incrementar el riesgo de caídas e incluso la tasa de mortalidad entre los pacientes de mayor edad; conviene recordar, asimismo, que las benzodiazepinas y sus “primos” zolpidem, zaleplón y zopiclona, pueden producir insomnio de rebote si se suspende bruscamente el tratamiento. Los antihistamínicos son menos eficaces como hipnóticos y tampoco están exentos de estos riesgos, aunque en este caso la dependencia no parece ser un problema real; no se aconseja su uso continuo durante más de una o dos semanas y más bien se manejan como tratamiento de episodios puntuales de insomnio. La valeriana actúa potenciando el efecto neuroinhibitorio del GABA, posiblemente inhibiendo su degradación, aumentando su liberación a los espacios sinápticos y/o disminuyendo su recaptación presináptica. Su eficacia hipnótica está menos cuantificada en términos clínicos que los anteriores y, además, puede incluir compuestos hepatotóxicos en el extracto, por lo que en pacientes con daño hepático debe utilizarse con precaución.

Frente a todos los anteriores fármacos, la melatonina presenta un perfil toxicológico manifiestamente benigno, sin problemas de dependencia o de insomnio de rebote tras la finalización del tratamiento; asimismo, explota un mecanismo fisiológico hasta ahora poco utilizado, al menos en términos estrictamente científicos. Es, por tanto, una alternativa a considerar en pacientes donde los anteriores fármacos puedan resultar problemáticos, pero sin perder de vista que la melatonina tiene un efecto hipnótico muy modesto, que puede requerir varios días de tratamiento hasta alcanzar una respuesta clínica significativa y que ésta solo llega a manifestarse en una parte (30-40%) de los pacientes en los que se emplea (posiblemente más si se trata de cuadros muy severos de insomnio), y ello siempre que sea en las condiciones de uso autorizadas (Cuéllar, 2013).

4.2. Psicoterapia

El **tratamiento cognitivo-conductual** del insomnio es el tratamiento no farmacológico más ampliamente usado y mejor estudiado en términos clínicos. 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 tres años (Mitchell, 2012). Además, también es eficaz en pacientes que están tomando hipnóticos e incluso puede ayudar a reducir la utilización de estos últimos.

La **terapia cognitivo-conductual informatizada** (TCCI) es un modo innovador de atender a los pacientes con trastornos psicológicos. Un meta-análisis (Cheng, 2012) realizado sobre seis ensayos clínicos controlados mostró que los efectos de la TCCI fueron significativas sobre 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. Por otro lado, los efectos sobre el tiempo despierto después del inicio del sueño, el tiempo total de sueño y el tiempo en la cama no fueron significativos. En promedio, el **número necesario a tratar**⁴ fue 3,59 y la tasa de adherencia al tratamiento fue alta (78%). Todo ello lleva a concluir que los resultados sugieren que la TCCI es ligera a moderadamente eficaz en la autoayuda en el corto plazo para el insomnio, considerándose una forma aceptable de tratamiento de baja intensidad en el modelo de atención escalonada para el insomnio.

⁴ Número de pacientes que es necesario tratar para que uno de ellos obtenga un resultado estadísticamente superior al que produciría la ausencia de tratamiento (NNT).

4.3. Acupuntura

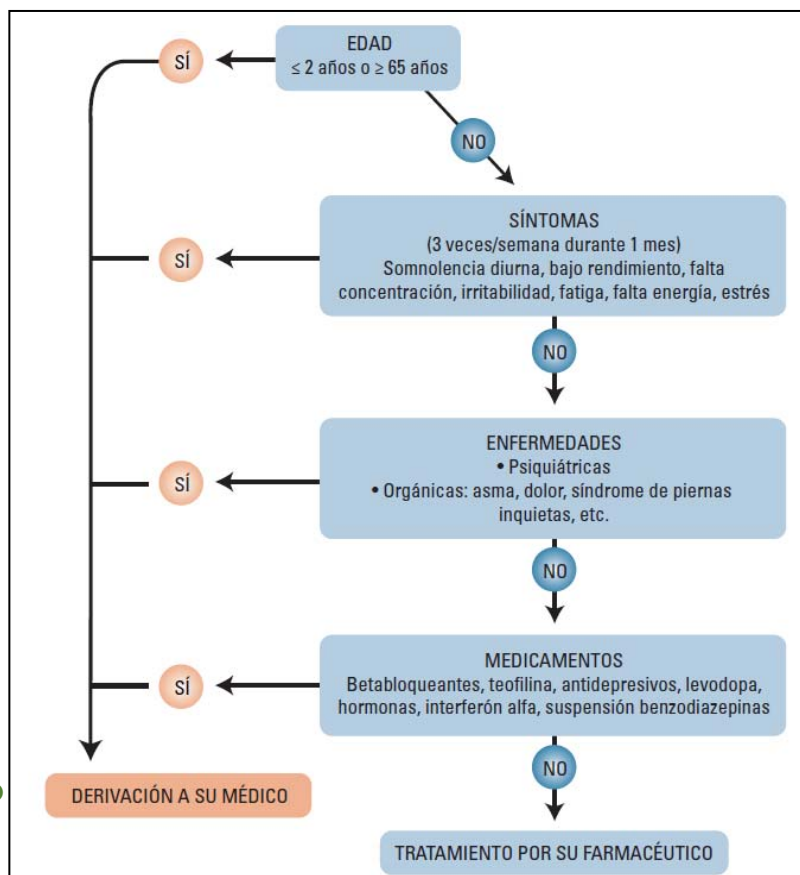
Una revisión *Cochrane* (Cheuk, 2012) mostró que, en comparación con la ausencia de tratamiento o con práctica simulada (placebo), la **acupuntura** mejoró en más personas la calidad del sueño en comparación con ningún tratamiento (*Odds Ratio*, OR=13,08, IC_{95%} 1,79 a 95,59) y en comparación con el tratamiento simulado (placebo) (OR=6,62; IC_{95%} 1,78 a 24,55). Sin embargo, el análisis de sensibilidad no fue concluyente en algunos casos. En comparación con otro tratamiento solo, la acupuntura como complemento de otro tratamiento marginal podría aumentar la proporción de personas con una mejor calidad del sueño (OR= 3,08; IC_{95%} 1,93 a 4,90). En el análisis de subgrupos, sólo la acupuntura con aguja mostró beneficios, pero no así la electroacupuntura.

5. EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El papel del farmacéutico en el manejo del insomnio es relevante, en la medida en que puede resolver los casos aislados de carácter autolimitado y encauzar hacia la consulta médica aquellos otros que requieran una ulterior investigación clínica; pero, en todo caso, el farmacéutico debe proporcionar una información clara, concisa y rigurosa de lo que es el insomnio, 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.

Es importante, igualmente, informar a cualquier persona que solicite información sobre el tema que existe herramientas terapéuticas útiles que pueden corregir este problema, siempre que sea adecuadamente diagnosticado y se siga con precisión las recomendaciones sobre hábitos saludables.

El tratamiento de los trastornos del sueño se basa tanto en medidas farmacológicas como no farmacológicas y, en ambos casos, un asesoramiento farmacéutico adecuado puede ayudar a aliviar el problema y a realizar un seguimiento correcto del mismo.



El farmacéutico tiene un ineludible papel como educador sanitario también en este aspecto específico, además de actuar directamente cuando detecte un problema de insomnio leve, mediante la dispensación de fármacos que no requieran receta médica. Finalmente, debe orientar sobre la derivación del paciente al médico cuando estime que sea necesario, en caso de problemas del sueño de carácter

moderado a severo o prolongados o cuando existan determinadas circunstancias que así lo aconsejen.

En la figura adjunta se define un protocolo de atención farmacéutica específico, en el que se recogen una serie de preguntas que pueden servir de base al farmacéutico para discernir cuándo el insomnio es un síntoma autolimitado frente a otras situaciones que requieren estudio clínico y, eventualmente, tratamiento médico.

En este sentido, básicamente, debe remitirse al médico a cualquier persona con síntomas persistentes o crónicamente intermitentes, a aquellos con enfermedades crónicas orgánicas o psiquiátricas, aquellos que estén utilizando crónicamente determinados medicamentos (particularmente, antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, broncodilatadores de tipo beta-agonistas, etc.) y, desde luego, los niños y las personas de edad avanzada. El resto de casos – insomnio transitorio en adultos – pueden ser afrontados desde la oficina de farmacia, informando sobre las condiciones más adecuadas para conciliar el sueño, limitando o evitando aquellas que pudieran estar influyendo en cada caso particular (higiene del sueño) y técnicas de relajación, sin que sea preciso, en muchos casos, recurrir a ningún medicamento. En concreto, entre las instrucciones para la **higiene del sueño**, son especialmente recomendables las siguientes:

- No tomar alimentos o bebidas con cafeína 6 horas antes de la hora de dormir.
- Evitar la nicotina durante la noche o cerca de la hora de dormir.
- No consumir bebidas alcohólicas 6 horas antes de dormir (el alcohol induce el sueño, pero acorta su duración).
- Hacer cenas ligeras y al menos dos horas antes de acostarse.
- No realizar ejercicio físico intenso a menos de 6 horas antes de la hora de acostarse.
- Minimizar la luz, el ruido y los extremos de temperatura en la habitación.
- Permanecer en cama sólo el tiempo que se esté durmiendo (la permanencia en cama despierto prolonga la fase de vigilia).
- Tratar de dormir solamente cuando se tenga sueño.
- Si es incapaz de dormir o de volver a dormir, es mejor dejar la cama y comenzar una actividad tranquila que distraiga.
- No quedarse dormido fuera de la habitación. Regresar a la cama solamente si se tiene sueño, repitiéndolo tantas veces como sea necesario durante la noche.
- Mantener una hora regular de despertar, aun durante los fines de semana o días de vacación, independiente de cuánto haya dormido.
- No leer, comer o ver televisión en la cama.
- Si se es insomne, evitar las siestas diurnas; pero si el sueño aparece durante el día y es invencible, puede recomendarse una microsiesta (menos de media hora de duración), siempre que se haga no menos de 6 horas antes de acostarse por la noche.

Si se considera preciso el empleo de algún medicamento hipnótico, se recomiendan fitofármacos o antihistamínicos H₁, utilizando la dosis mínima eficaz, aunque la duración del tratamiento no debe exceder de una semana. Una estrategia a considerar inicialmente es administrar el fármaco de manera intermitente (por ejemplo, una noche de cada dos).

Entre los antihistamínicos, la **doxilamina** tiene una importante acción hipnótica y sedante,

así como actividad anticolinérgica y antiemética. El tiempo preciso para que aparezca la acción útil en el insomnio es de 30 minutos. Por su parte, el tiempo preciso para la inducción del sueño por la difenhidramina es algo mayor que el de la doxilamina, pero también la duración de su efecto hipótico es mayor. Ambos están indicados en el insomnio a corto plazo, particularmente cuando existe dificultad para conciliar el sueño. La posología de la doxilamina es de 12,5 o 25 mg, mientras que la de la difenhidramina es de 50 mg, en ambos casos 30 minutos antes de acostarse.

Los efectos adversos de los antihistamínicos son, en general, leves y transitorios, apareciendo como consecuencia de una prolongación de la acción farmacológica: sedación, mareos, hipotensión, así como a los efectos anticolinérgicos tales como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, somnolencia residual, hipersecreción bronquial. Con las dosis recomendadas, no es probable que se manifiesten otros efectos clínicos más relevantes de origen anticolinérgico (taquicardia marcada, retención urinaria, etc.). En cualquier caso, no se aconseja la conducción de vehículos ni el manejo de maquinaria de precisión durante la mañana siguiente, así como la ingesta de bebidas alcohólicas.

En el embarazo sólo se deben emplear bajo estricto control médico. Los ancianos son especialmente sensibles a los efectos adversos de estos medicamentos pudiendo desarrollar reacciones paradójicas. Tampoco se recomienda el uso de estos fármacos en sujetos menores de 18 años para el tratamiento del insomnio ya que pueden desarrollar reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad. Es preferible no utilizarlos en pacientes con glaucoma, retención urinaria, estreñimiento, insuficiencia cardíaca o hepática, e hipertrofia prostática, debido al potente efecto anticolinérgico de estos antihistamínicos, que podría agravar o complicar dichas enfermedades.

Entre las plantas medicinales tradicionalmente utilizadas para combatir el insomnio, la **valeriana** es el referente, aunque también se utilizan ampliamente la melisa, la pasiflora, la tila, el azahar (flores de naranjo amargo), el lúpulo, la amapola común y la de California, el espio blanco, la hierba luisa, la lavanda, la verbena, etc.; hay muchos preparados que combinan varias de ellas.

Por lo que respecta a la valeriana, la dosis recomendada en casos de insomnio es de 50-360 mg (depende del tipo de preparado) al acostarse. Los comprimidos y las grageas se deben tragar enteros, sin masticar, siempre acompañadas con líquido. Aunque poco frecuentes, se han demostrado algunas reacciones adversas relacionadas con el uso de *V. officinalis* por períodos breves (días). Éstas incluyen sedación prolongada o somnolencia, confusión, dolor de cabeza, depresión, dispepsia, taquicardia sinusal y prurito. Se han descrito también reacciones paradójicas, que incluyen estimulación del sistema nervioso central y agitación, sobre todo en niños y ancianos. La administración de valeriana durante períodos prolongados puede conducir a un cierto grado de dependencia susceptible de provocar un leve síndrome de privación o abstinencia si se suspende el tratamiento bruscamente.

No se recomienda la administración de valeriana a menores de 12 años sin conocimiento del pediatra, principalmente debido a la falta de estudios clínicos en este grupo de edad. Por lo mismo, no se recomienda su uso durante el embarazo ni la lactancia. Como no se conoce con precisión la vía de eliminación de sus principios activos, la dosis de valeriana debe aquilatarse en pacientes con insuficiencia renal y, particularmente, con insuficiencia hepática. Por otro lado, se debe suspender gradualmente el uso de valeriana 3 a 4 semanas antes de una intervención quirúrgica y/o procedimiento de anestesia general. La sobredosificación de

valeriana puede causar somnolencia, por lo que se recomienda que las personas que conduzcan u operen con maquinaria que requiera un estado de alerta mental, evalúen previamente el modo en que la dosificación administrada afecta su actividad durante el día. Igualmente, los pacientes con historial de epilepsia u otros problemas neurológicos o psiquiátricos, deberían ser advertidos de las posibles interacciones con su medicación.

No deben utilizarse extractos de otras valerianas, como la valeriana mexicana (*Valeriana edulis*), o valeriana de la India (*Valeriana indica*), por el posible riesgo citotóxico, debido a su elevado contenido en valepotriatos y baldrinal.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Trastornos del sueño. *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.
- Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*. 2011; 135(1-3): 10–9.
- Bourin M, Prica C. Melatonin receptor agonist agomelatine: a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(14): 1675-82.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005; 9(1): 41-50.
- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Klassen TP, Vohra S. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005; 20(12): 1151-8.
- Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013; 309(7): 706–16. doi:10.1001/jama.2013.193.
- Carretero Accame ME. Tratamiento fitoterapéutico del insomnio. *Panorama Actual Med*. 2003; 27(268): 1055-62.
- 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.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Melatonina (Circadin®), en insomnio. *Panorama Actual Med*. 2013; 37(362): 268-73.
- European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for Ramelteon. London, 30 May 2008. *EMA/CHMP/268216/2008*.
- 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.
- Gago Badenas F. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 301-18.
- 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.
- Ioachimescu OC, El-Solh AA. Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(9): 1243-60. doi: 10.1517/14656566.2012.683860.
- Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*. 2011; 34(10): 1433–42.
- Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: A population study. *Circulation*. 2011; 124: 2078–81.
- Lemoine P, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res*. 2007; 16: 372-80.
- Lemoine P, Wade AG, Katz A, Nir T, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control*. 2012; 5: 9-17. doi: 10.2147/IBPC.S27240.
- Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13(6): 895-905. doi: 10.1517/14656566.2012.667076.
- Martín-López M, Navarro JF. Papel de las subunidades alfa del receptor GABA_A en la regulación de la conducta agresiva. *Psiquiatr Biol*. 2009; 16(4): 167-74.

- **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.
- **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.
- **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.
- **Spiegel K, Leproult R, et al.** Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999; 354: 1435-9.
- **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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- **Vande Griend JP, Anderson SL.** Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2012; 52(6): e210-9. doi: 10.1331/JAPhA.2012.12051.
- **Wade AG, Ford I, Crawford G, et al.** Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Opin.* 2007; 23: 2597-605.
- **Zisapel N.** Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012; 17(3): 299-317. doi: 10.1517/14728214.2012.690735.