
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Nuevo Rumbo para el insomnio en Atención Primaria: un sustituto a las benzodiazepinas

New Course for insomnia in Primary Health Care: a substitute for benzodiazepines.

Francisca Donoso Mena¹, Valentina Paz Saitua Pérez¹, María Trinidad Zegers Vial¹, María José Bruera Santini¹

¹Interna de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: El insomnio es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria. Su alta prevalencia y repercusiones en el estado de salud del paciente le otorgan una gran importancia. Su tratamiento consiste en medidas no farmacológicas y farmacológicas. Respecto a las últimas, las benzodiazepinas son la opción más conocida y utilizada. Sin embargo, se han demostrado efectos adversos tales como pérdida de memoria, caídas, fracturas, tolerancia y dependencia, entre otros.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre alternativas farmacológicas distintas a benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio.

Material y métodos: Se recopiló evidencia desde las bases de datos de Epistemonikos, PubMed y Cochrane.

Resultados: Los fármacos Z son altamente efectivos, comparables a las benzodiazepinas. Sin embargo, también poseen efectos adversos importantes. Respecto a los antidepresivos, uno de los más utilizados es la trazodona. La evidencia mostró una pequeña mejoría en el sueño al compararla con placebo, pero su seguridad aún es incierta. No hay suficiente evidencia que respalde la efectividad y seguridad en el uso de mirtazapina, quetiapina, u otros fármacos para el tratamiento del insomnio.

Conclusiones: existen mejores alternativas que las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio. Si bien falta evidencia al respecto, los fármacos Z y la trazodona parecen ser opciones prometedoras.

PALABRAS CLAVE: Trastornos del inicio y mantención del sueño- Benzodiazepinas- Hipnóticos y sedantes- Agentes antidepresivos.

ABSTRACT

Background: Insomnia is a frequent consult in Primary Care. Its high prevalence and repercussions on the patient's health make insomnia an important issue. Its treatment consists of non-pharmacological and pharmacological options. Benzodiazepines are the most used drug among physicians to treat insomnia. However, adverse effects such as memory loss, falls, fractures, tolerance and dependency, among others, have been demonstrated.

Objective: To carry out a bibliographic review on pharmacological alternatives other than benzodiazepines for the treatment of insomnia.

Material and methods: Evidence was collected from Epistemonikos, PubMed and Cochrane database.

Results: Z drugs are highly effective, comparable to benzodiazepines. However, they also have significant adverse effects. Regarding antidepressants, one of the most used is trazodone. Evidence showed a small improvement in sleep when compared to placebo, but its long term safety is still unknown. There is insufficient evidence to support the effectiveness and safety of using mirtazapine, quetiapine, or other drugs for the treatment of insomnia.

Conclusions: there are better alternatives than benzodiazepines for the treatment of insomnia. Although evidence is lacking, Z drugs and trazodone appear to be promising options

KEYWORDS: Sleep Initiation and Maintenance Disorders- Benzodiazepines- Hypnotics and Sedatives- Antidepressive Agents.

INTRODUCCIÓN

El insomnio es un motivo de consulta frecuente en la atención primaria. Frecuentemente acompaña a otros síntomas y patologías, pero también puede presentarse de forma aislada. Su prevalencia varía entre un 10-30%, siendo mayor en mujeres, pacientes con patologías de salud mental, dolor crónico y adultos mayores (1). Puede provocar consecuencias como disminución del funcionamiento cognitivo, patologías de salud mental, peor rendimiento laboral, accidentes, mayor mortalidad, entre otros (2). Actualmente no hay datos en nuestro país acerca de los costos directos e indirectos asociados a esta patología, pero en Estados Unidos varían entre US\$ 30-107 billones, incluyendo costos directos (consultas médicas, fármacos de venta libre y recetados) e indirectos (pérdida de productividad, disminución en calidad de vida, accidentes) (3). Respecto al tratamiento, existen alternativas farmacológicas y no farmacológicas, las cuales deben ser complementarias. Entre las medidas no farmacológicas destacan la terapia cognitivo conductual y la higiene de sueño (4). Ésta última consiste en una serie de comportamientos orientados a la promoción de una mejor cantidad y calidad del sueño (5). Respecto a las alternativas farmacológicas existen las benzodiazepinas (BZD), los fármacos Z, antidepresivos (AD), antipsicóticos atípicos, entre otros. Estos varían en efectividad, seguridad y efectos adversos. Ni los AD (con algunas excepciones), antipsicóticos atípicos, ni otros grupos de medicamentos están aprobados por la FDA para el manejo del insomnio, pero son frecuentemente utilizados. El uso a largo plazo de fármacos agonistas del receptor de benzodiazepinas, incluyendo BZD y fármacos Z es una práctica común en Atención Primaria para el tratamiento del insomnio (6). Es más, muchas veces el arsenal disponible se encuentra limitado a BZD, cuyo uso prolongado se estima en un 6-15% en la población general (7). Éstas han sido asociadas a alteraciones en la arquitectura del sueño, pérdida de memoria, deterioro psicomotor, caídas y fracturas, insomnio de rebote al suspenderlos, síndrome de abstinencia, tolerancia y dependencia (8,9). Una población especialmente susceptible a las BZD son los adultos mayores, quienes presentan alta prevalencia de uso de estos fármacos. Se ha reportado un uso entre 25% y 61% de BDZ en adultos mayores en atención primaria en América Latina (10).

MATERIALES Y MÉTODOS

Dada la prevalencia y relevancia clínica del insomnio, y la presencia de efectos adversos considerables de su tratamiento farmacológico se definió la siguiente pregunta: en pacientes adultos de atención primaria,

¿existe una mejor alternativa de tratamiento, comparado con las benzodiazepinas, para el manejo del insomnio? Luego se recopiló la mejor evidencia disponible en relación a los riesgos y beneficios del uso fármacos no-BZD utilizados para el tratamiento del insomnio. La información se obtuvo a partir de estudios primarios, Revisiones Sistemáticas (RS) y estudios clínicos randomizados de las bases de datos Epistemonikos, Pubmed, Cochrane y la FDA.

RESULTADOS

Los hipnóticos no BZD, llamados fármacos Z, existen como alternativa para el tratamiento del insomnio. Se ha demostrado que los fármacos Z son altamente efectivos: disminuyen la latencia del sueño, mejoran su calidad y duración en el tratamiento a corto plazo (11-13), efecto comparable con las BZD. En cuanto a los efectos adversos, se ha demostrado que tienen un mejor perfil de seguridad que las BZD, sobre todo en el adulto mayor. Esto se explica porque generan menos tolerancia, y tienen un menor potencial de abuso y efecto anticolinérgico (14,15). Además existe evidencia que demuestra una menor tasa de rehospitalización por falla cardiaca en pacientes usuarios de fármacos Z que aquellos que consumen BZD para el tratamiento insomnio (16). Sin embargo, sus riesgos siguen siendo considerables: su uso se ha asociado a un aumento significativo del riesgo de fractura de cadera (17,18), comportamientos complejos de riesgo durante el sueño, y pérdida de memoria, que aumenta con la edad. Incluso se ha estudiado un potencial riesgo de desarrollar alzheimer en adulto mayor por el uso tanto de BZD como de fármacos Z (19).

Como alternativa a las BZD y fármacos Z se han utilizado otros medicamentos, como algunos AD con propiedades sedantes. La doxepina es un AD aprobado por la FDA para el tratamiento del insomnio de mantención. Ha demostrado (en dosis recomendadas para insomnio) aumentar la duración del sueño y disminuir despertares nocturnos sin efectos adversos significativos. Otros AD tricíclicos con propiedades sedantes como la amitriptilina también se han utilizado como terapia off-label. Sin embargo, estos aumentan el riesgo de efectos anticolinérgicos, ortostatismo, y enlentecimiento de la conducción a nivel cardiaco, por lo que su seguridad es cuestionable, especialmente en adultos mayores (20).

Uno de los AD off-label más utilizados y estudiados es la trazodona, preferido por su menor efecto anticolinérgico, especialmente en dosis bajas. Una RS del 2017 (21) sugiere que existe evidencia adecuada que respalda la eficacia y la seguridad general del uso de dosis bajas de trazodona para el tratamiento del insomnio, y una RS del

2018 (22) indica que podría haber una pequeña mejora en la calidad del sueño con el uso a corto plazo de dosis bajas de trazodona comparado con placebo, pero que su tolerabilidad y seguridad aún son inciertos. Se puede considerar su uso, especialmente en pacientes con depresión e insomnio comórbido. Los efectos adversos más reportados son sedación, ortostatismo y deterioro psicomotor.

La mirtazapina es otro AD que también se ha utilizado para el insomnio, pudiendo ser mejor para pacientes mayores con síndrome de fragilidad, ya que además generan aumento de apetito. Sin embargo, no hay suficientes estudios disponibles respecto a este fármaco para el manejo del insomnio (23).

Otros fármacos disponibles son los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, los cuales se utilizan cada vez más para controlar el insomnio. Esto es preocupante dada su eficacia incierta, ya que sólo hay evidencia de baja calidad que demuestra su efectividad (24,25) Por otro lado, su uso tiene posibles efectos adversos, entre los cuales destacan los metabólicos y cardiovasculares por su relevancia. Entre los más frecuentemente reportados figura la sensación de boca seca y sedación diurna (26). Según una RS del 2016, el uso de rutina de quetiapina no se recomienda hasta que se disponga de más evidencia que lo avale (24). La melatonina es un fármaco ampliamente usado en la actualidad por su buen perfil de seguridad, lo que la ha convertido en una buena alternativa para el tratamiento del insomnio en población de riesgo como por ejemplo en el adulto mayor. Existe evidencia suficiente que demuestra un incremento estadísticamente significativo en el tiempo total del sueño y una disminución en su latencia. Sin embargo, existe poco consenso en que esto tuviera una traducción clínica significativa (27). Específicamente para el grupo de los adultos mayores, se recomienda indicar la dosis más baja posible de melatonina, y de formulación de liberación inmediata, para imitar mejor el ritmo circadiano fisiológico de esta hormona. (28)

Algunos fármacos antihistamínicos como difenhidramina y doxilamina son utilizados en preparaciones sin receta para el manejo del insomnio. Se ha demostrado una efectividad mínima en inducción del sueño junto con potencial para generar tolerancia rápida, peor calidad de sueño y somnolencia residual. Además, es conocido el efecto anticolinérgico (boca seca, constipación, entre otros), especialmente en personas mayores (20).

Evidencia reciente muestra que otros fármacos aprobados por la FDA como suvorexant (antagonista del receptor de orexina) para insomnio de conciliación y

ramelteon (agonista de melatonina) para insomnio de conciliación y mantención podrían ser alternativas efectivas y seguras para tratar el insomnio en adultos mayores, pero su alto costo y escasa disponibilidad podrían ser un factor limitante en Chile (20,29).

DISCUSIÓN

Los datos recolectados mostraron que el medicamento que ha evidenciado ser más efectivo en el tratamiento del insomnio al comparar directa e indirectamente con BZD, son los hipnóticos no-BZD (fármacos Z). A pesar de que tienen un mejor perfil de seguridad que las BZD, no están exentos de riesgos significativos, sobre todo en adultos mayores. Por esto, su uso debería ser individualizado para cada paciente, ponderando riesgos y beneficios al prescribirlos.

Los otros fármacos evaluados no demostraron igualar o superar en efectividad a las BZD. Sin embargo, sí resultaron ser más seguros que éstas, aunque la evidencia es limitada. La trazodona podría ser una buena opción de tratamiento, aunque no se encontró evidencia que lo recomiende fuertemente. La melatonina también aparece como una opción recomendable dado su buen perfil de seguridad.

Falta evidencia que muestre efectividad y seguridad en nuevos fármacos como suvorexant y ramelteon, así como una mayor accesibilidad de estos medicamentos.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, destaca que la mayoría de las revisiones encontradas no fueron elaboradas en poblaciones de atención primaria, que corresponde a nuestra población objetivo. Además, la mayoría de los estudios compararon los fármacos contra placebo y no contra BZD.

CONCLUSIÓN

Las BZD son fármacos ampliamente usados para tratar el insomnio, sin embargo sus riesgos muchas veces exceden los beneficios de éstas, haciendo perentorio la búsqueda de nuevas alternativas. Si bien existe vasta evidencia respecto al manejo farmacológico del insomnio, ninguna es categórica en ofrecer una recomendación de alta fuerza sobre la mejor alternativa para su tratamiento, ya que ningún fármaco está exento de efectos adversos. Por esta razón, se deben considerar tanto riesgos como beneficios para su implementación.

Es relevante tener en cuenta que frente a un paciente que consulta por insomnio, en primer lugar se debe descartar alguna otra patología concomitante y educar en cuanto a higiene del sueño previo a la indicación de una medida farmacológica.

Correspondencia

María Trinidad Zegers Vial

mtzegers@uc.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 16 de mayo de 2020.

Aceptado el 27 de agosto de 2020.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

Referencias

1. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18(6):425-32.
2. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4(1):34.
3. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S, et al. Management of insomnia disorder. *Manag Insomnia Disord* [Internet]. 2015;(159):288. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844312>
4. Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EWY, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(4):365-75.
5. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2003;7(3):215-25.
6. Pottie K, Fcfc C, Thompson W, Msc R, Davies S, Mb DM, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* [Internet]. 2018;64(May):339-51. Available from: www.open-pharmacy-research.ca/research-projects/
7. Lynch T, Ryan C, Hughes CM, Presseau J, van Allen ZM, Bradley CP, et al. Brief interventions targeting long-term benzodiazepine and Z-drug use in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2020;
8. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):551-81.
9. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Cmaj*. 2000;162(2):225-33.
10. Gómez S, León T, Macuer M, Alves M, Ruiz S. Uso de benzodiazepinas en adultos mayores en América Latina. *Rev Med Chil*. 2017;145(3):351-9.
11. Assessment SC on HT. Treatment of Insomnia in Adults: A Systematic Review. *Treat Insomnia Adults A Syst Rev* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28876752>
12. 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*. 2013;346(7889):1-13.
13. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: A meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335-50.
14. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(11):2340-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>
15. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):103-12.

16. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, et al. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr;9(7):e013982.
17. Andrade C. Sedative hypnotics and the risk of falls and fractures in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(3).
18. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4).
19. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, et al. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020;11:344. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2019.00344>
20. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*. 2015 Nov;40(11):759-71.
22. H E, DS B, B S, G L, A M, AL M, et al. Antidepressants for insomnia in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5).
23. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005 Apr;66(4):469-76.
24. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: A systematic review. *Sleep Med* [Internet]. 2016;22:13-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
25. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2010 Jun;93(6):729-34.
26. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Heal Pharm*. 2014;71(5):394-402.
27. Low T, Choo F, Tan S. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia - An umbrella review. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;121:10-23.
28. Vural E, van Munster B, de Rooij S. Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: A Systematic Review of Current Literature. *Drugs & Aging*. 2014;31(6):441-451.
29. Sys J, Van Cleynenbreugel S, Deschodt M, Van der Linden L, Tournoy J. Efficacy and safety of non-benzodiazepine and non-Z-drug hypnotic medication for insomnia in older people: a systematic literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;