

Capítulo 2

Abordaje farmacológico del insomnio: medicamentos y eficacia en el sueño

Paulina Patricia Rábago Sánchez, David Emmanuel González Mendoza

Resumen

Este manuscrito revisa el abordaje farmacológico del insomnio, un trastorno que requiere individualizar el tratamiento según las características y comorbilidades del paciente. Se analizan fármacos clásicos como las benzodiazepinas y los medicamentos Z (zolpidem, eszopiclona), eficaces para la inducción del sueño, pero limitados a corto plazo por riesgos de dependencia y efectos adversos cognitivos. También se describen opciones de segunda línea como antidepresivos (doxepina) y antipsicóticos, reservados principalmente para casos con patologías psiquiátricas concomitantes debido a sus efectos secundarios. Asimismo, se destacan terapias más recientes con perfiles de seguridad favorables, como los antagonistas de orexina y agonistas de melatonina, útiles para alteraciones del ciclo circadiano.

Palabras clave:
Trastornos del sueño;
Insomnio;
Tratamiento;
Manejo;
Abordaje.

Rábago Sánchez, P. P., & González Mendoza, D. E. (2025). Abordaje farmacológico del insomnio: medicamentos y eficacia en el sueño. En J. Jaimes Cienfuegos, & J. Valdez Gaona, (Coords). *Trastornos del sueño: un enfoque diagnóstico y terapéutico*. (pp. 33-59). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.380.c760>



Introducción

El insomnio es un trastorno del sueño caracterizado por dificultad para iniciar o mantener el sueño. En aquellos que lo padecen, el insomnio puede provocar alteraciones durante sus actividades cotidianas tales como dificultad para concentrarse, anhedonia, irritabilidad, fatiga, bajo rendimiento en la zona de trabajo o bajo rendimiento académico, así como también ansiedad y preocupación por la calidad del sueño (Naha et al., 2024).

Los pacientes que poseen un mayor riesgo de desarrollar insomnio son las pacientes femeninas, individuos de la tercera edad, aquellos con historial de uso de hipnóticos o de abuso de sustancias, así como también aquellos con antecedentes de trastornos psiquiátricos, tales como la depresión, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno de ansiedad (Krystal et al., 2019). No obstante, también existen enfermedades orgánicas que predisponen al desarrollo de la enfermedad, entre ellas se puede encontrar a las enfermedades cardíacas, neurológicas, urinarias, gastrointestinales, así como también, los pacientes que presentan dolor crónico (Budhiraja et al., 2011; Mai & Buysse, 2008; Taylor et al., 2007).

Según la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del sueño (ICSD-3, por sus siglas en inglés), las variantes del insomnio (insomnio primario, insomnio asociado a comorbilidades, insomnio conductual de la niñez, entre otros) han sido consolidadas dentro de una clasificación; el insomnio crónico. Este trastorno se define con base en su diagnóstico clínico, el cual fue establecido desde la segunda edición de la ICSD y consta de tres parámetros: en primer lugar, antecedente de dificultad para conciliar o mantener el sueño; en segundo lugar, encontrarse en un entorno oportuno que favorezca el sueño; y, en tercer lugar, presentar secuelas diurnas posterior a los eventos de insomnio. Además, en la ICSD-3 se actualizó el tiempo de duración del insomnio crónico, presentándose

este con al menos tres episodios semanales durante tres meses (Andreu et al., 2023; Sateia, 2014).

El manejo del insomnio suele basarse de manera inicial en una terapéutica no farmacológica, la cual puede incluir el manejo por control de estímulos por medio de terapia conductual, entrenamientos de relajación a través de la meditación, terapia de restricción del sueño, así como de la promoción de una adecuada higiene del sueño (Matheson & Hainer, 2017). Esta debe de tomar en cuenta la identificación de los factores que lo provocan, así como de las comorbilidades que los individuos poseen (Chávez et al., 2017; Rius & Gironella, 2009). No obstante, existen también intervenciones farmacológicas, las cuales han sido usadas para su manejo con base en los distintos mecanismos afectados durante el sueño. Entre ellos se encuentran los agonistas GABAérgicos, benzodiazepinas, medicamentos no benzodiazepínicos, agonistas del receptor de orexina, ramelteon, doxepina, antidepresivos, anticonvulsivos, antipsicóticos y antihistamínicos (Naha et al., 2024).

En el presente capítulo se aborda de manera puntual el manejo farmacológico utilizado en la actualidad para el tratamiento del insomnio.

Desarrollo

Generalidades del abordaje

El insomnio es un trastorno que altera directamente los mecanismos que favorecen, mantienen o prolongan el sueño. Por lo cual, el manejo farmacológico tiene por objetivo mejorar el estado de estos mecanismos, para que los individuos que lo padecen puedan tener un sueño confortable, que repercuta positivamente en el desempeño de sus actividades diurnas, así como en su estado de ánimo. Las alteraciones al sueño que se presentan durante la historia natural del insomnio son el aumento en la latencia del

sueño, un incremento en el número de despertares nocturnos, y periodos de sueño cortos no reparadores. Estas alteraciones en la fisiología del sueño provocan una afectación en la calidad de vida de los pacientes, por lo cual, se han investigado diversos tratamientos farmacológicos que favorezcan una recuperación normal del sueño. Estos tratamientos son prescritos con base en el factor etiológico, la clasificación del insomnio y las repercusiones en la vida de los que lo padecen (Chávez et al., 2017; Rius & Gironella, 2009).

En la actualidad, el insomnio es tratado con una gran diversidad de fármacos, los cuales presentan diversos mecanismos de acción. Entre ellos, los fármacos pueden actuar en diversas vías nerviosas relacionadas con la mecánica del sueño, ya sean por su capacidad de sedación o de inducción del sueño. Sin embargo, dichos medicamentos también suelen provocar distintos efectos secundarios, entre ellos alteraciones en la arquitectura del sueño y en la cognición, trayendo consigo cierto grado de disfunción en la vida del paciente (Chávez et al., 2017; Sanger, 2004; Tariq & Pulisetty, 2008).

El primer grupo farmacológico considerado para el manejo del insomnio son las benzodiazepinas, de las cuales se ha utilizado una gran variedad; por mencionar algunas, el estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, entre otras (Bianchi et al., 2009; Naha et al., 2024). Existe otro grupo de fármacos que tienen acción en los mismos receptores de las benzodiazepinas. Estos son conocidos como medicamentos no benzodiazepínicos y actúan como agonistas GABAérgicos produciendo un efecto de sedante. Ejemplos de estos fármacos son el zaleplon, zolpidem y eszopiclona (Naha et al., 2024).

En cuanto a los antagonistas del receptor de orexina, hay registro del uso de algunos fármacos para el tratamiento del insomnio, tales como el suvorexant, lemborexant y el daridorexant, los cuales, al disminuir la actividad de la orexina, producen efectos hipnóticos (Chávez et al., 2017; Muehlan et al., 2023; Palagini et al., 2023).

Por su parte, los fármacos antipsicóticos también han sido usados en el manejo del insomnio, teniendo mayor uso en aquellos individuos que presentan trastornos psiquiátricos concomitantes y en aquellos que cursan con insomnio resistente a los manejos farmacológicos convencionales. Se incluyen principalmente dos fármacos: la olanzapina y la quetiapina (Naha et al., 2024; Thompson et al., 2016).

Gracias a su acción hipnótica y sedativa, los antidepresivos son otro grupo de medicamentos usados contra el insomnio; no obstante, su manejo se destina como segunda línea de tratamiento. Dentro de los antidepresivos usados en el tratamiento del insomnio se encuentran los antidepresivos tricíclicos, los agonistas e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, así como también los agentes atípicos. Algunos ejemplos de estos son la amitriptilina, doxepina, mirtazapina y la trazodona (Chávez et al., 2017; Ferre Navarrete & Vilches Aguirre, 2012; Goa & Heel, 1986).

Entre los fármacos agonistas del receptor de la melatonina, la melatonina administrada por vía exógena actúa en los receptores MT₁, MT₂ y MT₃, lo que favorece la conciliación del sueño en aquellos individuos que padecen dificultad para iniciar el sueño, así como en aquellos que tienen alteraciones en el ciclo sueño-vigilia (Chávez et al., 2017; Naha et al., 2024; Wei et al., 2020; Xie et al., 2017). Además de la melatonina, dentro de este grupo farmacológico también se puede encontrar al ramelteon y a la agomelatina. En el caso del ramelteon, este es un fármaco análogo de la melatonina el cual ha sido probado principalmente en individuos que sufren alteraciones del ciclo del sueño, no teniendo eficacia en aquellos que presentan dificultad para el mantenimiento del sueño (Naha et al., 2024).

Otro grupo de fármacos son los antihistamínicos. Pese a no ser fármacos aprobados para el manejo del insomnio, han comenzado a ser mayormente empleados en el manejo del mismo debido a su efecto sedativo, siendo estos principalmente la doxilamina y la difenhidramina (Naha et al., 2024).

Es importante tomar en cuenta que todos estos fármacos, exceptuando a la melatonina de liberación inmediata, deben administrarse de 30-60 minutos antes de acostarse para obtener mejores resultados (Alamo et al., 2016; Andreu et al., 2023).

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son un grupo de fármacos que han tenido aplicación clínica como tratamientos hipnóticos, sedativos y anticonvulsivantes (Nielsen, 2017; Wick, 2013). Su principal acción se centra en los receptores GABA-A, en los cuales actúa como un modulador alostérico, lo que incrementa la afinidad de los receptores por su ligando GABA; el cual actúa como un neurotransmisor inhibitorio. Las benzodiazepinas, al aumentar la actividad de GABA favorecen los efectos sedantes, lo que es secundario a la disminución en la neurotransmisión (Nielsen, 2017). Entre los efectos que presentan las benzodiazepinas con su utilización, se encuentran las modificaciones del estado de alerta y la cognición, los efectos depresivos a nivel respiratorio, y la producción de efectos amnésicos (Nielsen, 2017). Por lo tanto, al tener efectos que favorecen tanto la conciliación del sueño, como el mantenimiento de este al disminuir los despertares nocturnos, las benzodiazepinas han sido ampliamente usadas como tratamiento a corto plazo en el manejo de insomnio, así como del insomnio situacional (Chaudhry et al., 2020; Langade et al., 2021; Voyer et al., 2006).

Con base en el tiempo de acción de las benzodiazepinas (vida media), estas se clasifican como de acción corta, acción intermedia o acción larga. Entre los clasificados como acción corta, se pueden encontrar a dos fármacos: el oxazepam y temazepam. Existen otras benzodiazepinas, las cuales estrictamente cumplen criterios para ser clasificadas como de acción corta e intermedia. Entre ellos resaltan el alprazolam, bromazepam y lorazepam. Dentro de la categoría de acción intermedia se encuentra al clobazam, clonazepam, flunitrazepam y nitrazepam. Por último, las benzodiazepinas con una

mayor vida media son las de larga acción. Dentro de ellas, la máxima exponente es el diazepam, cuya dosis suele ser tomada como punto de comparación para la terapéutica de las demás benzodiazepinas (Psychotropic Guidelines (eTG Complete), 2021).

Acercas de sus indicaciones terapéuticas, las benzodiazepinas rara vez suelen ser usadas como medicamentos de primera línea. Para el manejo del insomnio, las benzodiazepinas son usadas como fármacos de segunda línea, puesto que gran parte de las veces se prescriben ante la intolerancia farmacológica de la primera línea (DelleMijn & Fields, 1994; Nielsen, 2017). Además, gran parte de los motivos por los cuales no son prescritos como fármacos de primera línea, es debido a su tendencia al desarrollo de dependencia farmacológica, la cual ha sido reportada no solamente durante el manejo de los trastornos de ansiedad, sino también durante el manejo del insomnio (Nielsen, 2017).

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha aprobado algunas benzodiazepinas para el manejo del insomnio. Entre ellas resaltan el estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam y triazolam, las cuales han sido efectivas para inducir la conciliación del sueño (Cheatle et al., 2016; Klasser et al., 2018; Marino et al., 2021; Minkel & Krystal, 2013).

Pese a tener una buena efectividad y ser relativamente seguras, la efectividad de las benzodiazepinas en el manejo del insomnio se encuentra limitada, puesto que estas solamente pueden ser usadas con relativa seguridad a corto plazo. Lo anterior se debe en parte a las altas tasas que generan de dependencia y adicción (Freedom, 2011; Latif et al., 2020). Además, en algunos estudios se ha visto que su utilización por periodos prolongados no ha reportado mejorías en el sueño, especialmente en aquellos individuos con dolores crónicos que padecen dificultad para conciliar el sueño (Cheatle et al., 2016; Klasser et al., 2018).

Entre los factores adversos descritos de las benzodiazepinas, la adicción y la dependencia farmacológica son unos de los más reportados, en especial ante su uso prolongado (Li et al., 2024; Mayhew, 2006). Se ha descrito en individuos de la tercera edad con consumo de benzodiazepinas, un riesgo elevado para el desarrollo de alteraciones de la cognición, que conducen a delirium, y caídas, las cuales se relacionan con el desarrollo de fracturas. Otros efectos adversos de las benzodiazepinas es la relación que guardan con las alteraciones de las fases del sueño, las cuales han sido reportadas principalmente en el sueño profundo y en el sueño REM, lo cual prolonga el estadio 2 del sueño no REM así como la ausencia del estadio 4 (Marino et al., 2021). Además de relacionarse también con un efecto de tipo “resaca” a lo largo del día, amnesia y un rebote del insomnio, lo que atenúa su sintomatología (Latif et al., 2020). Por su parte, el efecto adverso con mayor gravedad es la depresión respiratoria, lo que puede llevar a la muerte (Li et al., 2024).

En el manejo del insomnio crónico, pese a no ser los fármacos de primera línea, las benzodiazepinas han sido de los más usados. Entre las clasificadas como de acción rápida está el diazepam, midazolam y triazolam; entre las de acción intermedia están el alprazolam, clonazepam, lorazepam y oxazepam; y, por último, entre las de acción lenta se encuentra el temazepam. Las dosis que se han reportado para el uso de las diferentes benzodiazepinas presentan variaciones según el fármaco, tales como el alprazolam (dosis de 0.75 a 1.5 mg), clonazepam (dosis de 0.5 a 2 mg), diazepam (dosis de 5 a 15 mg), lorazepam (dosis de 1 a 7.5 mg), lormetazepam (dosis de 1 a 2 mg), loprazolam (dosis de 1 a 2 mg), midazolam (dosis de 7.5 a 15 mg), oxazepam (dosis de 15 a 30 mg), quazepam (dosis de 15 mg), temazepam (dosis de 7.5 a 30 mg) y triazolam (dosis de 0.125 a 0.50 mg) (Alamo et al., 2016; Andreu et al., 2023; Chávez et al., 2017; López-Castro et al., 2012; Preskorn, 2015).

Medicamentos no benzodiazepínicos

Los medicamentos no benzodiazepínicos, también llamados medicamentos Z, son un tipo de fármacos de acción similar a las benzodiazepinas (Herrero Babiloni et al., 2021). Al igual que las benzodiazepinas, los medicamentos no benzodiazepínicos actúan de manera específica en los receptores de GABAA. Al unirse de manera más selectiva a ciertas subunidades, poseen un efecto sedativo más que ansiolítico (Drover, 2004; Matheson & Hainer, 2017). Puesto que los medicamentos Z son absorbidos de manera rápida por la vía oral, y presentan un rápido inicio de acción, estos fármacos son ampliamente utilizados en el insomnio debido a su tendencia a disminuir el tiempo en la conciliación del sueño, así como por presentar una baja tasa de efectos secundarios residuales, además de mejorar la arquitectura del sueño (Chávez et al., 2017).

En contraste con las benzodiazepinas, los medicamentos Z presentan buenos niveles de eficacia con un inicio rápido de sus efectos, a la vez de un aclaramiento rápido de sus metabolitos, por lo que no suelen presentar efectos adversos sedativos durante su uso (Atkin et al., 2018; Herrero Babiloni et al., 2021). Efectos en la cognición, como los que se presentan durante el tratamiento con benzodiazepinas (pérdida de la memoria, alteraciones en la motricidad, daño al equilibrio, caídas en el adulto mayor y dependencia farmacológica), suelen presentarse con frecuencia también en estos fármacos (Atkin et al., 2018; Treves et al., 2018); sin embargo, si suelen ser mejor tolerados. Algunos de sus efectos adversos incluyen el vértigo, náuseas, astenia, cefalea, diplopía, temblor, efectos residuales en la memoria y la cognición, parasomnias, depresión, alucinaciones, psicosis, así como también dependencia farmacológica (Chávez et al., 2017; Gunja, 2013; López-Castro et al., 2012).

Estos fármacos han demostrado ser efectivos en el manejo del insomnio, interfiriendo con diversos mecanismos de la enfermedad, tales como la dificultad para conciliar y mantener el sueño, la

reducción de los despertares nocturnos, la mejoría en el tiempo total de duración del sueño, así como una alteración en el tiempo de latencia del mismo (Ebert et al., 2006). De los fármacos que pertenecen a este grupo, el zolpidem se ha usado en el manejo del insomnio por alteraciones en el ciclo circadiano, así como también en el insomnio provocado en el mal de montaña (Beaumont et al., 2007; Matheson & Hainer, 2017; Roth et al., 1995). En el caso de la eszopiclona, puesto que presenta una vida media prolongada, se ha usado de manera exitosa para prolongar el mantenimiento del sueño, disminuyendo de esta manera las interrupciones (Beaumont et al., 2007). Por su parte, el zaleplon es un medicamento no benzodiazepínico con una corta vida media, lo que mejora la latencia del sueño, contrastando con la acción de la eszopiclona (Matheson & Hainer, 2017).

En Estados Unidos los medicamentos Z son los fármacos mayormente prescritos para el manejo del insomnio; entre ellos se encuentran el zolpidem (dosis de 5 a 10 mg y dosis de 6.25 a 12.5 para las formulaciones de liberación prolongada), zopiclona (dosis de 3.75 a 7.5 mg), eszopiclona (dosis de 1 a 3 mg) y zaleplon (dosis de 5 a 20 mg) (Alamo et al., 2016; Andreu et al., 2023; Bertisch et al., 2014; Chávez et al., 2017; López-Castro et al., 2012; Matheson & Hainer, 2017). De estos medicamentos, la eszopiclona al ser el fármaco con una mayor vida media debido a su metabolito, tiene un mayor índice de efectos residuales. Posteriormente, le sigue zolpidem, y por último el zaleplon, el cual, al presentar una vida media más corta, tiene una baja tasa de efectos residuales (Goa & Heel, 1986; Gunja, 2013; Quera-Salva et al., 1994).

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos, los agonistas e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los agentes atípicos, también han sido usados para el manejo de insomnio, principalmente en pacientes que padecen insomnio crónico o presentan cuadros de depresión, debido a sus efectos sedativos e hipnóticos, aunque es

importante mencionar que son usados como una segunda línea de tratamiento (Chávez et al., 2017).

Dentro de los antidepresivos, el subgrupo con mayor efectividad para tratar el insomnio son los antidepresivos tricíclicos, los cuales producen una mejoría en la calidad del sueño al disminuir la latencia, aumentar la continuidad del sueño y disminuir la presencia de despertares nocturnos (Nicolas & Ruby, 2020)43L3 . No obstante, es importante mencionar que estos fármacos cada vez se encuentran más en desuso debido a los efectos adversos que presentan, entre ellos se encuentran los efectos anticolinérgicos, aumento de peso, cardiotoxicidad al consumirlo en dosis elevadas, insomnio de rebote, además del riesgo de sobredosis ante el consumo de los medicamentos. El segundo subgrupo usado en el tratamiento del insomnio son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los cuales actualmente se ha descubierto que poseen un efecto contrario, contribuyendo al aumento de los despertares nocturnos, afectando la eficacia del sueño, y aumentando la mala calidad de vida y problemas presentados por el insomnio, siendo perjudiciales. Dentro de este grupo, el escitalopram es el único fármaco que no posee efectos contrarios, por lo cual es utilizado en el manejo del insomnio (Chávez et al., 2017; Gursky & Krahn, 2000; Holshoe, 2009; McCall & McCall, 2012).

Los antidepresivos atípicos son el último grupo de antidepresivos usados en el manejo del insomnio. Al no poder ser clasificados en otro grupo debido a sus distintos mecanismos de acción (modulación de la neurotransmisión de dopamina, efecto sobre los receptores de melatonina, serotonina y sobre los receptores de N-metil-D-aspartato), medicamentos como la trazodona y la mirtazapina son agrupados dentro de este subgrupo (Aroke et al., 2020; Pavlidi et al., 2021).

Uno de los fármacos antidepresivos, de los cuales se ha hablado bastante de su uso contra el insomnio, es de la doxepina (Morin et al., 2024). Este es el único antidepresivo aprobado para el manejo

del insomnio, puesto que se ha visto que en esquemas terapéuticos de baja dosis (dosis de 3 a 6 mg) es efectivo en el mantenimiento del sueño y en la prolongación de este (Krystal, 2015; Madari et al., 2021; Morin et al., 2024). Entre otros fármacos, se ha reportado el uso también de amitriptilina (dosis de 10 a 50 mg), trazodona (dosis de 50 a 150 mg), y mirtazapina (dosis de 15 a 45 mg) (Alamo et al., 2016; Andreu et al., 2023). Es importante tomar en cuenta que estos deben ser prescritos solamente en individuos que padecen insomnio concomitante con cuadros depresivos (Ekambaram & Owens, 2024).

Antihistamínicos

Las opciones de antihistamínicos utilizados para el manejo del insomnio son contadas. Aquellos antihistamínicos de los cuales se encuentra documentado su uso como hipnóticos son la difenhidramina, doxilamina e hidroxizina (Kabir & Uzzaman, 2022; Krystal et al., 2006; Morin & Benca, 2012; Voysey et al., 2021). Su eficacia se basa en el mantenimiento del sueño, sin embargo, no se recomiendan como tratamiento a largo plazo, puesto que su efectividad es baja (Gulyani et al., 2012; Krystal et al., 2013; Morin & Benca, 2012).

Entre los efectos adversos con los que pueden cursar los individuos con consumo de antihistamínicos se encuentran los efectos anticolinérgicos, con presencia de sequedad bucal, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa y taquicardia (Equihua et al., 2013; Kabir & Uzzaman, 2022; Morin & Benca, 2012); los efectos en la cognición, con presencia de delirium, déficit cognitivo y mareo; y los efectos de “resaca” al día posterior a su uso, con presencia de somnolencia que afecta las actividades diurnas de los individuos (Equihua et al., 2013; Voysey et al., 2021).

Es importante tomar a consideración que estos fármacos deben evitarse en adultos mayores, pacientes embarazadas o madres lactantes, puesto que sus efectos adversos sobrepasan los beneficios

que ofrecen debido a su baja efectividad (Gulyani et al., 2012; Seda et al., 2014).

Antipsicóticos

Algunas de las opciones que han sido usadas para el manejo del insomnio son la quetiapina y la olanzapina, no obstante, estas no se encuentran indicadas para el tratamiento de trastornos del sueño como el insomnio (Freedom, 2011; Hu et al., 2022). Sus mecanismos de acción se basan en el bloqueo de los receptores de dopamina, el antagonismo de los receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C} y de los receptores alfa-1 adrenérgicos, así como también presentan algunos efectos agonistas antihistamínicos (Morin & Benca, 2011).

Este grupo de fármacos resulta efectivo ante el insomnio debido a que incrementan el tiempo, aumentan la eficacia y mejoran la calidad del sueño. Sin embargo, la evidencia disponible en la literatura sobre su eficacia en el insomnio primario es escasa, por lo cual no son considerados hipnóticos de primera línea (Deak & Winkelman, 2012; Mansour & Knauert, 2024; Morin & Benca, 2011).

Entre sus efectos adversos podemos encontrar descontrol de los lípidos séricos, desarrollo de diabetes mellitus, aumento de peso, síntomas extrapiramidales, aumento de la mortalidad en adultos mayores y efectos sedantes excesivos durante el día (Deak & Winkelman, 2012; Morin & Benca, 2011; Romanella et al., 2021). Por lo anterior, este grupo de fármacos no se recomienda para el manejo de insomnio aislado, puesto que sus efectos adversos son de importancia. En su lugar, se recomiendan para el tratamiento de los individuos con trastornos psiquiátricos que de manera conjunta se encuentren cursando con insomnio (Mansour & Knauert, 2024; Morin & Benca, 2011; Sweetman et al., 2021).

Antagonistas del receptor de orexina

Los antagonistas del receptor de orexina son un tipo de fármacos que se han comenzado a emplear en el tratamiento del insomnio. Dichos fármacos presentan mecanismos inhibitorios a través de los receptores OX1 y OX2, receptores que tienen un papel en la regulación del ciclo sueño-vigilia (Du et al., 2023; Montastruc & Taillefer de Laportalieri, 2024), así como también bloquean los receptores de orexina. De manera fisiológica, las orexinas son producidas por el hipotálamo, activando neuronas que promueven el desvelo, y por lo tanto, inhiben el sueño. Por lo tanto, al bloquear los receptores de orexina, se promueve la fase REM del sueño, mejorando de esta manera la calidad de este (Du et al., 2023; Krystal, 2015; Montastruc & Taillefer de Laportalieri, 2024).

Entre los fármacos antagonistas del receptor de orexina que han sido aprobados para el manejo del insomnio, se encuentra el suvorexant, lemborexant y el daridorexant (Aversa et al., 2024; Dujardin et al., 2022; Fernandes & Liguori, 2025; Montastruc & Taillefer de Laportalieri, 2024). Su acción como hipnótico se dirige a promover el inicio, mejorar su mantenimiento e incrementar el tiempo total de sueño, lo que los hace una excelente opción para el manejo del insomnio. No obstante, existe algunos efectos adversos que pudieran limitar su uso, puesto que puede exacerbar o inducir síntomas depresivos, así como también los pensamientos suicidas, por lo que requieren de un estrecho seguimiento psicológico (Montastruc & Taillefer de Laportalieri, 2024; Tannenbaum et al., 2014; Wright et al., 2023).

Agonistas del receptor de Melatonina

La melatonina es una hormona producida por la epífisis (también llamada glándula pineal), basándose en los ciclos luz-oscuridad del ciclo circadiano. De manera fisiológica, sus concentraciones suelen

presentar elevaciones con el anoecer y disminuir con el amanecer, lo cual controla el ciclo del sueño. De ahí que su indicación de manera exógena se encuentra destinada principalmente para aquellos individuos que cursan con insomnio por afectación del ciclo de sueño vigilia (Sánchez-Cárdenas et al., 2016).

La melatonina actúa a nivel de 3 receptores: los MT1 (de mayor afinidad), los MT2 (de menor afinidad) y los MT3; sin embargo, este último tipo no posee acciones sedativas (Ebert et al., 2006; Yukuhiro et al., 2004).

La melatonina ha sido ampliamente utilizada para la conciliación del sueño, teniendo buena acción entre los individuos mayores de 55 años. Dos presentaciones de melatonina han sido usadas, tanto la presentación de liberación inmediata, en dosis de 1-5 mg, así como la presentación de liberación prolongada, en dosis de 2 mg (Alamo et al., 2016; Andreu et al., 2023).

Sin embargo, la melatonina no es el único fármaco agonista de los receptores MT1 y MT2 que ha sido usado para el manejo del insomnio. En la literatura se habla también acerca del ramelteon. Este agonista de la melatonina (también considerado un medicamento Z) actúa en receptores MT1 y MT2 localizados en el sistema nervioso central, disminuyendo la vigilia y aumentando el sueño REM y el sueño de ondas lentas, lo que produce sus efectos sedativos (Ebert et al., 2006; Miyamoto et al., 2004; Mlichova et al., 2023; Yukuhiro et al., 2004). En aquellos individuos con elevada latencia del sueño, se ha visto que dosis de 8 mg han sido efectivas, lo que favorece el inicio del sueño (Miyamoto et al., 2004). No obstante, su rango de terapéutico puede ir desde los 5 hasta los 30 mg (Chávez et al., 2017; Tariq & Pulisetty, 2008).

Los efectos adversos presentes ante el uso de ramelteon no suelen ser de gravedad. Los pacientes que consumen ramelteon para el manejo del insomnio suelen cursar con cefalea, náuseas, vómito, astenia y somnolencia. Sin embargo, también deben de realizarse

estrechos controles de los niveles de prolactina, puesto que este fármaco tiende a elevar los niveles de dicha hormona (Chávez et al., 2017; Liu & Wang, 2012; Pandi-Perumal et al., 2011; Tariq & Pulisetty, 2008).

La agomelatina también ha sido usada en el manejo del insomnio. Esta presenta una acción de antagonismo en los receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C} y un agonismo de los receptores MT₁ y MT₂, por lo cual, en dosis de 25 mg, se ha visto que actúa efectivamente en la mejora de las fases del sueño, aumentando el sueño REM (Ebert et al., 2006; Tariq & Pulisetty, 2008).

Conclusión

El insomnio es un padecimiento que aqueja a un gran porcentaje de la población, por lo cual, es de relevancia conocer los grupos farmacológicos que pueden ser usados para el manejo de este trastorno. Al momento de elegir el mejor fármaco es importante individualizar el tratamiento, teniendo en consideración la causa del insomnio, las características del paciente, las comorbilidades, además de evaluar detalladamente las particularidades de los fármacos, tales como su mecanismo de acción, indicaciones y perfil de seguridad, para que de esta manera, se puedan valorar los riesgos y beneficios de cada uno de ellos y así tomar la mejor decisión terapéutica.

Entre los grupos de medicamentos usados para el insomnio, las benzodiazepinas y medicamentos Z son fármacos de gran relevancia, por lo cual siguen siendo ampliamente utilizados, sin embargo, es importante considerar la gravedad de sus efectos adversos; por mencionar la dependencia y la tolerancia, lo que puede llevar a aumentar la dosis de manera progresiva. Con el paso de los años, más medicamentos han sido incluidos para el manejo de este trastorno, tal es el caso de los antagonistas de los receptores de orexina, y los agonistas de la melatonina, los cuales presentan una eficacia

aceptable, con una reducción de los riesgos, lo cual las hace muy buenas opciones para el manejo del insomnio.

Cabe mencionar que el manejo farmacológico, combinado con terapias no farmacológicas, presentan un mayor grado de efectividad, por lo cual es importante que se lleve a cabo un manejo integral para conseguir el máximo beneficio para los pacientes.

Referencias

- Alamo, C., Alonso, M. L., Cañellas, F., Martín, B., Pérez, H., & Romero, O. (2016). *Pautas de actuación y seguimiento: insomnio*. Sociedad Española de Sueño.
- Andreu, M., Merino-Luna, A., & Naranjo-Castresana, M. (2023). Trastornos del sueño. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(72), 4243–4255. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.02.013>
- Aroke, E. N., Robinson, A. N., & Wilbanks, B. A. (2020). Perioperative considerations for patients with major depressive disorder undergoing surgery. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 35(2), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.08.011>
- Atkin, T., Comai, S., & Gobbi, G. (2018). Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 197–245. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014381>
- Aversa, V., Hawa, R., Lee, E. K., & Mak, M. S. B. (2024). C-L case conference: Insomnia disorder. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*, 65(3), 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2023.11.684>
- Beaumont, M., Batejat, D., Pierard, C., Van Beers, P., Philippe, M., Leger, D., Savourey, G., & Jouanin, J. C. (2007). Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3,613 meter altitude. *Sleep*, 30(11), 1527–1533. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1527>
- Bertisch, S. M., Herzig, S. J., Winkelman, J. W., & Buettner, C. (2014). National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999–2010. *Sleep*, 37(2), 343–349. <https://doi.org/10.5665/sleep.3410>
- Bianchi, M. T., Botzolakis, E. J., Lagrange, A. H., & Macdonald, R. L. (2009). Benzodiazepine modulation of GABA(A) receptor opening frequency depends on activation context: A patch clamp and simulation study. *Epilepsy Research*, 85(2-3), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.007>
- Budhiraja, R., Roth, T., Hudgel, D. W., Budhiraja, P., & Drake, C. L. (2011). Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*, 34(7), 859–867. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1114>

- Chaudhry, V., Joshi, V., Saini, S. K., Shaikh, A., Nithin Kumar, K. C., & Avikal, S. (2020). Static structural analysis of hip joint to find out the fracture. *Materials Today: Proceedings*, 26, 2673–2675. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.562>
- Chávez, M., Nava, M., Palmar, J., Martínez, M. S., Graterol-Rivas, M., Contreras, J., Hernández, J. D., & Bermúdez, V. (2017). En búsqueda del hipnótico ideal: Tratamiento farmacológico del insomnio. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36(1), 10–21.
- Cheatle, M. D., Foster, S., Pinkett, A., Lesneski, M., Qu, D., & Dhingra, L. (2016). Assessing and managing sleep disturbance in patients with chronic pain. *Sleep Medicine Clinics*, 11(4), 531–541. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.08.004>
- Deak, M. C., & Winkelman, J. W. (2012). Insomnia. *Neurologic Clinics*, 30(4), 1045–1066. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.012>
- Dellemijn, P. L. I., & Fields, H. L. (1994). Do benzodiazepines have a role in chronic pain management? *Pain*, 57(2), 137–152. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90217-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90217-8)
- Drover, D. R. (2004). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotedatives: Zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(4), 227–238.
- Du, L., He, X., Fan, X., Wei, X., Xu, L., Liang, T., Wang, C., Ke, Y., & Yung, W. H. (2023). Pharmacological interventions targeting alpha-synuclein aggregation triggered REM sleep behavior disorder and early development of Parkinson's disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 249. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108498>
- Dujardin, S., Pijpers, A., & Pevernagie, D. (2022). Prescription drugs used in insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 17(3), 315–328. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.06.001>
- Ebert, B., Wafford, K. A., & Deacon, S. (2006). Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches. *Pharmacology & Therapeutics*, 112(3), 612–629. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.04.014>
- Ekambaram, V., & Owens, J. (2024). Medications used for pediatric insomnia. *Psychiatric Clinics of North America*, 47(1), 87–101. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.06.006>
- Equihua, A. C., De La Herran-Arita, A. K., & Drucker-Colín, R. (2013). Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00163>

- Fernandes, M., & Liguori, C. (2025). Chapter 12 - Obstructive sleep apnea syndrome, orexin, and sleep-wake cycle: The link with the neurodegeneration. En L. Ferini-Strambi, & C. Cajochen, (eds.). *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 141–160). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90918-1.00014-9>
- Ferre Navarrete, F., & Vilches Aguirre, Y. (2012). Diagnóstico y tratamiento del insomnio. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(23), 1406–1411. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70483-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70483-3)
- Freedom, T. (2011). Pharmacologic treatment of insomnia. *Disease-a-Month*, 57(7), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2011.04.005>
- Goa, K. L., & Heel, R. C. (1986). Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*, 32(1), 48–65. <https://doi.org/10.2165/00003495-198632010-00003>
- Gulyani, S., Salas, R. E., & Gamaldo, C. E. (2012). Sleep medicine pharmacotherapeutics overview: Today, tomorrow, and the future (Part 1: Insomnia and circadian rhythm disorders). *Chest*, 142(6), 1659–1668. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0465>
- Gunja, N. (2013). The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*, 9(2), 155–162. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0292-0>
- Gursky, J. T., & Krahn, L. E. (2000). The effects of antidepressants on sleep: A review. *Harvard Review of Psychiatry*, 8(6), 298–306.
- Herrero Babiloni, A., Beetz, G., Bruneau, A., Martel, M. O., Cistulli, P. A., Nixdorf, D. R., Conway, J. M., & Lavigne, G. J. (2021). Multitargeting the sleep-pain interaction with pharmacological approaches: A narrative review with suggestions on new avenues of investigation. *Sleep Medicine Reviews*, 59. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101459>
- Holshoe, J. M. (2009). Antidepressants and sleep: A review. *Perspectives in Psychiatric Care*, 45(3), 191–197. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2009.00221.x>
- Hu, N., Xu, Y., & Mao, H. (2022). Factors influencing the efficiency of cellphone-based CBT for treating sleep disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.974888>
- Kabir, E., & Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100606>

- Klasser, G. D., Almoznino, G., & Fortuna, G. (2018). Sleep and orofacial pain. *Dental Clinics of North America*, 62(4), 629–656. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.06.002>
- Krystal, A. D. (2015). New developments in insomnia medications of relevance to mental health disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(4), 843–860. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.08.001>
- Krystal, A. D., Prather, A. A., & Ashbrook, L. H. (2019). The assessment and management of insomnia: An update. *World Psychiatry*, 18(3), 337–352. <https://doi.org/10.1002/wps.20674>
- Krystal, A. D., Richelson, E., & Roth, T. (2013). Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: Basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. *Sleep Medicine Reviews*, 17(4), 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.08.001>
- Krystal, A. D., Rogers, S., & Fitzgerald, M. A. (2006). Long-term pharmacotherapy in the management of chronic insomnia. *Journal for Nurse Practitioners*, 2(9), S621–S632. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2006.08.011>
- Langade, D., Thakare, V., Kanchi, S., & Kelgane, S. (2021). Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Journal of Ethnopharmacology*, 264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113276>
- Latif, R., Makar, R. R., Hosni, E. A., & El Gazayerly, O. N. (2020). The impact of bioceramic nanocarriers on the intranasal delivery of zaleplon nanoscale powder through new adsorption techniques: Improvement in bioavailability and hypnotic effect. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101375>
- Li, X., He, C., Shen, M., Wang, M., Zhou, J., Chen, D., Zhang, T., & Pu, Y. (2024). Effects of aqueous extracts and volatile oils prepared from Hua-xiang Anshen decoction on p-chlorophenylalanine-induced insomnia mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 319. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117331>
- Liu, J., & Wang, L. N. (2012). Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 66(9), 867–873. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02987.x>

- López-Castro, F., Fernández-Rodríguez, O., Mareque-Ortega, M. A., & Fernández-Agüero, L. (2012). Abordaje terapéutico del insomnio. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 38(4), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.09.009>
- Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M. P., & Kolla, B. P. (2021). Pharmacological management of insomnia. *Neurotherapeutics*, 18(1), 44–52. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01010-z>
- Mai, E., & Buysse, D. J. (2008). Insomnia: Prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep Medicine Clinics*, 3(2), 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2008.02.001>
- Mansour, W., & Knauert, M. P. (2024). Adding insult to injury: Sleep deficiency in hospitalized patients. *Sleep Medicine Clinics*, 19(4), 607–623. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2024.07.008>
- Marino, K., Goodberlet, M., & Cyrus, P. (2021). Review of pharmacologic sleep agents for critically ill patients. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 33(2), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2021.01.006>
- Matheson, E., & Hainer, B. L. (2017). Insomnia: Pharmacologic therapy. *American Family Physician*, 96(1), 29–35.
- Mayhew, M. (2006). Insomnia medications. *The Journal for Nurse Practitioners*, 2(4), 268–270. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2006.02.007>
- McCall, C., & McCall, W. V. (2012). What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Current Psychiatry Reports*, 14(5), 494–502. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0302-y>
- Minkel, J., & Krystal, A. D. (2013). Optimizing the pharmacologic treatment of insomnia: Current status and future horizons. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.06.002>
- Miyamoto, M., Nishikawa, H., Doken, Y., Hirai, K., Uchikawa, O., & Ohkawa, S. (2004). The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep*, 27(7), 1319–1325. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1319>
- Mličová, J., Paluch, Z., & Šimandl, O. (2023). Pain and analgesic related insomnia. *Pain Management Nursing*, 24(3), 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2022.11.002>
- Montastruc, F., & Taillefer de Laportalière, T. (2024). Drug-induced psychiatric disorders: A pharmacovigilance update. *Thérapie*, 79(2), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.09.007>

- Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *The Lancet*, 379(9821), 1129–1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60750-2)
- Morin, C. M., & Benca, R. M. (2011). Chapter 45 - Insomnia: Nature, diagnosis, and treatment. En P. Montagna, & S. Chokroverty, (eds.). *Handbook of clinical neurology* (pp. 723–746). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52007-4.00004-7>
- Morin, C. M., Khullar, A., Robillard, R., Desautels, A., Mak, M. S. B., Dang-Vu, T. T., Chow, W., Habert, J., Lessard, S., Alima, L., Ayas, N. T., MacFarlane, J., Kendzerska, T., Lee, E. K., & Carney, C. E. (2024). Delphi consensus recommendations for the management of chronic insomnia in Canada. *Sleep Medicine*, 124, 598–605. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.09.038>
- Muehlan, C., Roch, C., Vaillant, C., & Dingemans, J. (2023). The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 32(6). <https://doi.org/10.1111/jsr.13902>
- Naha, S., Sivaraman, M., & Sahota, P. (2024). Insomnia: A current review. *Missouri Medicine*, 121(1), 44–51.
- Nicolas, A., & Ruby, P. M. (2020). Dreams, sleep, and psychotropic drugs. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.507495>
- Nielsen, S. (2017). Benzodiazepines. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 34, 141–159. https://doi.org/10.1007/7854_2015_425
- Palagini, L., Geoffroy, P. A., Balestrieri, M., Miniati, M., Biggio, G., Liguori, C., Menicucci, D., Ferini-Strambi, L., Nobili, L., Riemann, D., & Gemignani, A. (2023). Current models of insomnia disorder: A theoretical review on the potential role of the orexinergic pathway with implications for insomnia treatment. *Journal of Sleep Research*, 32(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13825>
- Pandi-Perumal, S. R., Spence, D. W., Verster, J. C., Srinivasan, V., Brown, G. M., Cardinali, D. P., & Hardeland, R. (2011). Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: Safety, efficacy and clinical applications. *Journal of Central Nervous System Disease*, 3, 51–65. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S1611>
- Pavlidis, P., Kokras, N., & Dalla, C. (2021). Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: What do we know? *European Journal of Pharmacology*, 899. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>

- Preskorn, S. H. (2015). A way of conceptualizing benzodiazepines to guide clinical use. *Journal of Psychiatric Practice*, 21(6), 436–441. <https://doi.org/10.1097/PRA.000000000000114>
- Psychotropic Guidelines (eTG Complete)*. (2021). Therapeutic Guidelines. <https://n9.cl/ek4cg>
- Quera-Salva, M. A., McCann, C., Boudet, J., Frisk, M., Borderies, P., & Meyer, P. (1994). Effects of zolpidem on sleep architecture, night time ventilation, daytime vigilance and performance in heavy snorers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 37(6), 539–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04301.x>
- Rius, R. L., & Gironella, D. C. (2009). Tratamiento farmacológico del insomnio. *Boletín de Información Terapéutica*, 21(2), 7–12.
- Romanella, S. M., Roe, D., Tatti, E., Cappon, D., Paciorek, R., Testani, E., Rossi, A., Rossi, S., & Santarnecchi, E. (2021). The sleep side of aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 77, 209–225. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.029>
- Roth, T., Roehrs, T., & Vogel, G. (1995). Zolpidem in the treatment of transient insomnia: A double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep*, 18(4), 246–251. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.4.246>
- Sánchez-Cárdenas, A. G., Navarro-Gerrard, C., Nellen-Hummel, H., & Halabe-Cherem, J. (2016). Insomnio. Un grave problema de salud pública. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(6), 760–769.
- Sanger, D. J. (2004). The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs*, 18(1), 9–15. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418001-00004>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Seda, G., Tsai, S., & Lee-Chiong, T. (2014). Medication effects on sleep and breathing. *Clinics in Chest Medicine*, 35(3), 557–569. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.011>
- Sweetman, A., Putland, S., Lack, L., McEvoy, R. D., Adams, R., Grunstein, R., Stocks, N., Kaambwa, B., Van Ryswyk, E., Gordon, C., Vakulin, A., & Lovato, N. (2021). The effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sedative-hypnotic use: A narrative review. *Sleep Medicine Reviews*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101404>

- Tannenbaum, P. L., Stevens, J., Binns, J., Savitz, A. T., Garson, S. L., Fox, S. V., Coleman, P., Kuduk, S. D., Gotter, A. L., Marino, M., Tye, S. J., Uslander, J. M., Winrow, C. J., & Renger, J. J. (2014). Orexin receptor antagonist-induced sleep does not impair the ability to wake in response to emotionally salient acoustic stimuli in dogs. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00182>
- Tariq, S. H., & Pulisetty, S. (2008). Pharmacotherapy for insomnia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24(1), 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.009>
- Taylor, D. J., Mallory, L. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Riedel, B. W., & Bush, A. J. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 30(2), 213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>
- Thompson, W., Quay, T. A. W., Rojas-Fernandez, C., Farrell, B., & Bjerrre, L. M. (2016). Atypical antipsychotics for insomnia: A systematic review. *Sleep Medicine*, 22, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
- Treves, N., Perlman, A., Kolenberg Geron, L., Asaly, A., & Matok, I. (2018). Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 47(2), 201–208. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx167>
- Voyer, P., Verreault, R., Mengue, P. N., & Morin, C. M. (2006). Prevalence of insomnia and its associated factors in elderly long-term care residents. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 42(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.06.008>
- Voysey, Z. J., Barker, R. A., & Lazar, A. S. (2021). The treatment of sleep dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, 18(1), 202–216. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00959-7>
- Wei, S., Smits, M. G., Tang, X., Kuang, L., Meng, H., Ni, S., Xiao, M., & Zhou, X. (2020). Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine*, 68, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.017>
- Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*, 28(9), 538–548. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538>
- Wright, C. J., Milosavljevic, S., & Pocivavsek, A. (2023). The stress of losing sleep: Sex-specific neurobiological outcomes. *Neurobiology of Stress*,

24. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100543>

Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological Research*, 39(6), 559–565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>

Yukuhiro, N., Kimura, H., Nishikawa, H., Ohkawa, S., Yoshikubo, S., & Miyamoto, M. (2004). Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Research*, 1027(1-2), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.035>

Pharmacological Approach to Insomnia: Medications and Sleep Efficacy **Abordagem Farmacológica da Insônia: Medicamentos e Eficácia no Sono**

Paulina Patricia Rábago Sánchez

Universidad Autónoma del Estado de México | Toluca | México
<https://orcid.org/0000-0002-3403-6752>
jprabagos001@alumno.uaemex.mx
pprs2008@hotmail.com

Estudió la carrera de Médica Cirujana en la Universidad Autónoma del Estado de México, realizó el Internado Médico de Pregrado en el Centro Médico ABC y su Servicio Social en la Clínica BRIMEX del Centro Médico ABC.

David Emmanuel González Mendoza

Universidad Autónoma del Estado de México | Toluca | México
<https://orcid.org/0000-0002-3480-2621>
dgonzalezm026@alumno.uaemex.mx
davidemanuel201019@gmail.com

Estudió la carrera de Médico Cirujano en la Universidad Autónoma del Estado de México, realizó el Internado Médico de Pregrado en el Hospital General Regional 251 del IMSS y su Servicio Social en la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital Médica Sur.

Abstract

This manuscript reviews the pharmacological management of insomnia, a disorder requiring treatment tailored to patient characteristics and comorbidities. It analyzes classic drugs like benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem, eszopiclone), which are effective for sleep initiation but limited to short-term use due to dependency risks and cognitive adverse effects. Second-line options, including certain antidepressants (doxepin) and antipsychotics, are described; these are reserved primarily for cases with comorbid psychiatric conditions due to their side-effect profiles. Newer therapies with favorable safety profiles are also highlighted, such as orexin antagonists and melatonin agonists, which are useful for circadian rhythm disturbances.

Keywords: Sleep disorders; Insomnia; Treatment; Management; Approach.

Resumo

Este manuscrito revisa a abordagem farmacológica da insônia, um transtorno que exige tratamento individualizado conforme as características e comorbidades do paciente. Analisam-se fármacos clássicos como as benzodiazepinas e os medicamentos Z (zolpidem, eszopiclona), eficazes na indução do sono, mas com uso limitado ao curto prazo devido a riscos de dependência e efeitos adversos cognitivos. Opções de segunda linha também são descritas, como antidepressivos (doxepina) e antipsicóticos, reservados principalmente para casos com patologias psiquiátricas concomitantes devido ao seu perfil de efeitos colaterais. Destacam-se ainda terapias mais recentes com perfis de segurança favoráveis, como os antagonistas de orexina e agonistas de melatonina, úteis em alterações do ciclo circadiano.

Palavras-chave: Transtornos do sono; Insônia; Tratamento; Manejo; Abordagem.