



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL MANEJO DEL INSOMNIO**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Junio 2018

**Autor: Marina Rodríguez Pérez**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE.

RESUMEN .....	3
OBJETIVOS .....	13
METODOLOGÍA .....	14
RESULTADOS .....	16
1. Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores histaminérgicos H1 en el tratamiento del insomnio primario.	
2. Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores orexinérgicos en el tratamiento del insomnio primario.	
3. Utilidad terapéutica de la activación de receptores melatoninérgicos MT <sub>1</sub> y MT <sub>2</sub> en el tratamiento del insomnio primario.	
CONCLUSIONES .....	35
BIBLIOGRAFÍA .....	36



## RESUMEN

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes, la prevalencia en la población general se sitúa entre un 8-40%. Actualmente, siguen existiendo una serie de limitaciones en su manejo farmacológico, entre los que cabe destacar la falta de eficacia terapéutica en un porcentaje elevado de pacientes, el riesgo de poder desarrollar tolerancia y consecuentemente dependencia (BZ), o los problemas que pueden generar algunos fármacos en relación a la actividad diurna (somnolencia). El objetivo del presente trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre las nuevas herramientas farmacológicas que se están desarrollando o empleando recientemente para el manejo del insomnio

La metodología empleada ha consistido en una búsqueda bibliográfica a través de las principales bases de datos biomédicas (Medline, Scopus y The Cochrane Library), utilizando palabras clave como: “insomnia”, “sleep disorder”, “suvorexant”, “ramelteon”, “doxepin”, “piromelatine”. Mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión seleccionados para la búsqueda, se realizó la selección de las referencias incluidas en este trabajo

En cuanto a los resultados obtenidos, cabe señalar que la doxepina, un fármaco antagonista de los receptores H1, ha demostrado eficacia disminuyendo el número de despertares en mitad de la noche. Por otra parte, el suvorexant, un antagonista de los receptores orexinérgicos, reduce la latencia de inicio del sueño y mejora su mantenimiento. Y en relación a la modulación del sistema melatoninérgico, con fármacos como el ramelteon o la piromelatina, se obtienen ventajas como la conservación de la estructura del sueño y la posibilidad de establecer tratamientos de larga duración.

Como conclusión, destacar que la modulación de sistemas diferentes al GABAérgico podría tener utilidad para mejorar el tratamiento del insomnio primario de forma más eficaz y segura. Además, es importante incidir en la combinación con estrategias no farmacológicas para incrementar el éxito terapéutico a largo plazo.

## INTRODUCCIÓN

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes. Se caracteriza por la dificultad en la iniciación y/o mantenimiento del sueño, o por la mala calidad del mismo. Además, es uno de los principales motivos de visita en atención primaria. La prevalencia del insomnio en la población general se sitúa entre un 8-40%, dependiendo de la definición empleada. Mientras que entre un 20 y un 30% de la población general padece síntomas de insomnio temporales como pueden ser dificultad para iniciar o mantener el sueño, el despertar temprano por la mañana o el sueño no reparador en un momento concreto, otro 8-10% de la población presenta insomnio de forma crónica. Asimismo, aproximadamente el 4% de la población afectada por este trastorno necesita de un tratamiento farmacológico para poder dormir de manera regular<sup>1</sup>.

Dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, actualmente en su quinta edición (Diagnostic and Statistic Mental Disorders Manual, 5th edition; DSM-5), se describe el insomnio como “insatisfacción con la cantidad y calidad del sueño que resulta en una situación de malestar o que conlleva un deterioro, clínicamente significativo, en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas de gran relevancia”. Los criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno por insomnio son los siguientes<sup>2</sup>:

- La queja principal es la insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño asociado a uno (o más) de los siguientes síntomas:
  1. Dificultad para iniciar el sueño. En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para iniciar el sueño sin la intervención de un cuidador.
  2. Dificultad para mantener el sueño, que se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar. En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para volver a conciliar el sueño sin la intervención del cuidador

3. Despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir.

- La alteración del sueño causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral, académico o en otras áreas vitales importantes del paciente.
- El problema de sueño se produce al menos 3 noches a la semana.
- El problema está presente durante un mínimo de 3 meses.
- El problema de sueño ocurre a pesar de la adecuada oportunidad de poder dormir.
- El insomnio no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia (narcolepsia, alteraciones circadianas del ritmo, parasomnia).
- El insomnio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o un medicamento).
- La coexistencia de trastornos mentales y afecciones médicas no explican adecuadamente la presencia predominante de insomnio<sup>3</sup>.

El **insomnio agudo** o **episódico**, es consecuencia de un factor causal desencadenante y ocurre en individuos que no han padecido insomnio antes por lo que dicho factor es fácilmente identificable. Se ha descrito la forma aguda como aquella que no dura más de tres meses, siendo de tipo **crónico** o **persistente** cuando la duración es superior. Además, tras los cambios del DSM-IV al DSM-V, la diferenciación entre **insomnio primario** y **secundario** sufrió un cambio significativo, modificando la denominación de insomnio secundario a **insomnio comórbido**. El término comórbido facilita el diagnóstico del trastorno del sueño, sin tener que prestar tanta atención a su etiología. De esta forma, si un paciente padece un problema de insomnio que esté asociado a otra enfermedad mental pero no es lo suficientemente severo como para constituir una entidad clínica independiente, no se realizaría un diagnóstico diferencial aunque el tratamiento probablemente iría dirigido hacia el manejo de ambas patologías<sup>3</sup>.

Para poder explicar los aspectos más relevantes de la fisiopatología que caracteriza al insomnio, es importante describir cuáles son las **fases del sueño**

en condiciones normales. Existen dos tipos de sueño bien diferenciados: el sueño de movimientos oculares rápidos, conocido como sueño REM (*Rapid Eye Movement*) o sueño paradójico, y el sueño de ondas lentas, también conocido como sueño No-REM (*Non Rapid Eye Movement*), por contraposición al sueño REM. El sueño normalmente comienza con la fase No-REM (NREM), seguida por la fase REM. El sueño No-REM está formado por tres etapas: N1 (anteriormente denominado “estadio 1-NREM”), N2 (antes “estadio 2-NREM”) y N3 (anteriormente denominada fase 3 y 4 del sueño NREM o sueño profundo). En esta fase se observa quiescencia muscular, ausencia de movimientos oculares rápidos, ausencia de regularidad y lentitud del pulso y la respiración, con disminución de la presión sanguínea y menor estado de alerta que el del sueño REM. En el sueño NREM también existen ensoñaciones, que se refieren en forma de “sensaciones agradables o desagradables”. Posteriormente, cuando la persona avanza en el ciclo y entra en la fase REM, se observan movimientos rápidos de los ojos y de los pequeños músculos faciales. Además, es destacable el incremento e irregularidad en el pulso, la presión sanguínea y la respiración. Este estado se ha denominado “paradójico” dado que se observa la máxima relajación muscular y el máximo umbral de alerta con un sueño ligero conforme a criterios basados en la actividad cerebral registrada mediante electroencefalograma (EEG) (con una actividad cerebral parecida a la vigilia activa). Esto puede provocar que se produzcan discrepancias objetivas-subjetivas sobre el sueño, siendo en esta fase en la que aparecen las ensoñaciones más “cinematográficas”, aunque en muchas ocasiones es imposible recordar su contenido. El sueño REM se produce de manera cíclica a intervalos de 90 minutos aproximadamente y supone alrededor del 20% del sueño total en adultos sanos, habiéndose demostrado que corresponde al estado cerebral de mayor excitación durante el sueño<sup>4</sup>.

Existen numerosas sustancias que se encargan de regular el sueño a nivel cerebral y tienen una importante implicación en la consecución de la ritmicidad circadiana para alcanzar una alternancia sueño-vigilia adecuada. Se trata de moléculas endógenas (principalmente neurotransmisores) y pueden clasificarse como: 1) promotoras del despertar/supresoras del sueño, destacando algunas

catecolaminas, orexinas o la histamina; y 2) las sustancias que promueven el sueño/supresoras del despertar entre las que se encuentran el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), la adenosina, la serotonina, la melatonina o la prostaglandina D2<sup>5</sup>. De todas las sustancias anteriormente mencionadas, las relacionadas con el sistema GABAérgico son el centro de atención por la utilidad terapéutica que ha demostrado su manipulación farmacológica en el tratamiento del insomnio, siendo el principal sistema inhibidor del cerebro<sup>6</sup>.

Las moléculas reguladoras del sueño interactúan entre sí de maneras complejas y muchos de sus efectos dependen del estado de activación cerebral. Estos factores hacen altamente improbable que todos los casos de insomnio puedan ser explicados por alteraciones en un tipo determinado de molécula. Una conceptualización más sofisticada sostiene que el insomnio crónico resulta de la desintegración de los ritmos alternados de las moléculas de promoción y regulación del sueño en el cerebro. De hecho, las opciones de tratamiento actuales siguen siendo limitadas debido a que los mecanismos neuropatológicos implicados aún no se han esclarecido completamente<sup>5</sup>.

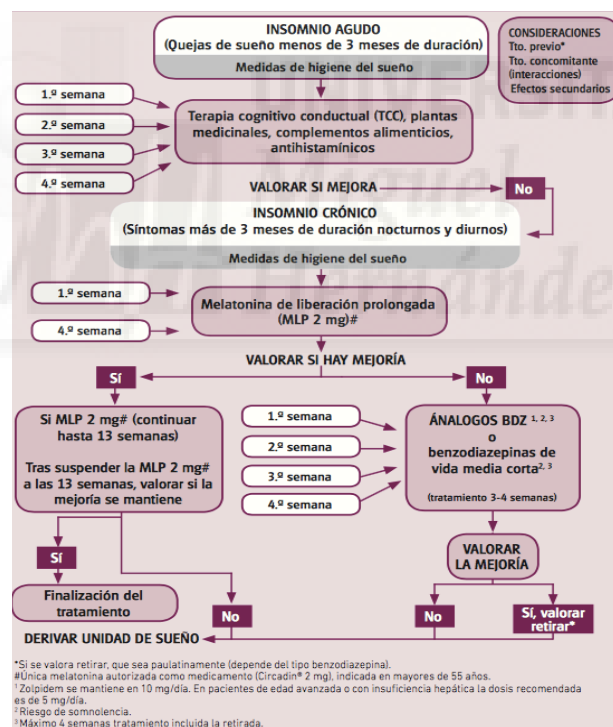
Puesto que el insomnio es a menudo considerado como un trastorno de hiperexcitación que cursa con aumento de la activación somática y cognitiva, los individuos que lo presentan pueden sufrir hiperexcitabilidad fisiológica en el sistema nervioso central (a nivel cortical) y periférico (autonómico). La detección del aumento en la actividad nerviosa que se produce durante el insomnio se puede realizar empleando diversos parámetros como el aumento del cortisol en sangre, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (ritmo acelerado e irregular), alteraciones en el EEG, o incluso por entrevistas con el paciente donde describe esas situaciones de hiperexcitación comentando, por ejemplo, la imposibilidad de "apagar su mente"<sup>5</sup>.

Los **tratamientos primarios** para el insomnio fueron introducidos en la práctica clínica hace al menos tres décadas. Sin embargo, alrededor del 40% de los pacientes con insomnio crónico no alcanzan la remisión sostenida<sup>7</sup>. En líneas generales, el tratamiento debe ser integral y su finalidad será mejorar la

calidad y cantidad de sueño, reducir su latencia y los despertares nocturnos, además de incrementar el tiempo total de sueño y aumentar el funcionamiento diurno. En cuanto al abordaje, es importante destacar que de forma general se deben seguir las siguientes pautas:

1) En primer lugar se debe realizar un abordaje no farmacológico centrado en cambios en el estilo de vida, instauración de medidas para mejorar la higiene del sueño, etc.

2) Si esta primera aproximación fracasa o no logra una mejoría de forma mantenida, se recurriría a una segunda línea de tratamiento mediante un abordaje de tipo farmacológico, empleando fármacos hipnóticos. En este segundo escenario es importante que haya un tratamiento integrado combinando medidas farmacológicas y no farmacológicas para conseguir un mayor éxito terapéutico<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento y seguimiento a largo plazo del insomnio. Imagen extraída de: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Pautas de Actuación y Seguimiento (PAS). Madrid: Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC); 2015.



Como ejemplo de esta secuencia en el abordaje del trastorno de insomnio, en la figura 1 se muestra un algoritmo de decisión terapéutica en el que se le da prioridad al manejo no farmacológico.

Conforme avanza el conocimiento sobre la neurofisiología del insomnio surgen nuevas alternativas terapéuticas, incluyendo herramientas no farmacológicas como la Terapia Cognitivo-Conductual para el Insomnio (TCC-I). De hecho, en la actualidad, la TCC-I es el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico y consiste en:

- La higiene del sueño (se busca mejorar la calidad del sueño con la adopción de ciertas medidas como realizar ejercicio regularmente).
- El control de los estímulos (evitar realizar tareas que puedan producir hiperexcitabilidad justo antes de dormir).
- La restricción del sueño (se reduce el tiempo permitido en la cama; esto conlleva una privación leve del sueño e incrementa el impulso del sueño homeostático)
- El entrenamiento de la relajación mediante meditación (es un tratamiento médico complementario y alternativo que hace énfasis en la conciencia y atención al momento presente como instrumento para inspirar la calma y la relajación mente-cuerpo)
- La reestructuración cognitiva se ha evidenciado que aumenta las etapas N2 y N3 y la fase REM, de esta manera mejora la regulación de la homeostasis del sueño. Esta consiste en que el terapeuta revise junto al paciente los pensamientos disfuncionales y las percepciones distorsionadas. Así, se le muestran interpretaciones alternativas con el fin de reducir la ansiedad y, por lo tanto, mejorar el sueño y el funcionamiento diurno del paciente<sup>8</sup>.

Sin embargo, la TCC-I no está ampliamente disponible debido a la falta de clínicos con suficiente formación para su desempeño. Otras estrategias no farmacológicas consisten en tratamientos a base de preparados de origen vegetal. La valeriana es un producto fitoterapéutico que parece interactuar con la neurotransmisión GABAérgica, produciendo un efecto sedante. Sin embargo, la evidencia de la efectividad de la valeriana como tratamiento para el insomnio

no es del todo concluyente. Además, existen otras alternativas como la realización de actividades de relajación (yoga, meditación, Tai-Chi, etc.) o la ingesta de ciertos alimentos que mejoran o ayudan a conciliar el sueño<sup>2,8</sup>.

En relación al abordaje farmacoterapéutico, que como ya se ha mencionado se reserva para aquellos casos en los que no se consigue un buen manejo con terapias no farmacológicas<sup>4</sup>. El hipnótico ideal es un fármaco que acorta la latencia del sueño de forma rápida y predecible, mantiene el sueño por un período de 7 a 8 h, evita los despertares frecuentes, preserva la arquitectura del sueño (mantiene todas las etapas del sueño no REM y REM en sus porcentajes correctos), no genera efectos adversos inmediatos (horas de la mañana) o tardíos (semanas o meses después de haber iniciado el tratamiento), y no produce abuso, tolerancia ni dependencia física tras administración prolongada<sup>9</sup>. Los hipnóticos benzodiacepínicos o **benzodiacepinas** (BZ) y los nuevos "fármacos Z" (Zolpidem, Zopiclona, Eszopiclona y Zaleplon) siguen siendo los más utilizados para el tratamiento del insomnio. Dichos fármacos actúan a través del sistema GABérgico central, por ser el GABA el principal neurotransmisor inhibitorio como se ha mencionado previamente<sup>6</sup>.

Existen dos tipos de receptores GABA, los receptores GABA<sub>A</sub> ionotópicos de acción rápida y los receptores metabotrópicos GABA<sub>B</sub> de acción lenta. Los barbitúricos y las BZ se unen a diferentes subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub>, produciendo una modulación alostérica del receptor GABA-A uniéndose a las diferentes subunidades para facilitar la unión del GABA endógeno. Este efecto produce un aumento de la frecuencia de apertura de los canales de cloro asociados dando lugar a una hiperpolarización de la membrana y a una disminución de la actividad neuronal<sup>6</sup>. El consumo sistémico de BZ provoca una disminución de la latencia del sueño y aumenta el sueño de fase NREM tanto en humanos como roedores<sup>6</sup>. Existen BZ de acción prolongada cuya semivida puede ser superior a 24 horas, como es el caso del flurazepam, u otras de acción corta con semivida inferior a 24 horas, como el midazolam (ver Tabla 1). La importancia de hacer esta distinción radica en la aparición de efectos residuales en el caso de las de acción prolongada. Lo ideal sería conseguir una buena

inducción y mantenimiento del sueño sin que se afecte la actividad diurna del paciente.

Si se compara las BZ con hipnóticos no BZ, los fármacos Z, serían comparativamente ventajosos porque tienen un efecto sedante más selectivo (por actuar vía subunidad alfa1 del receptor GABA<sub>A</sub>) y además suelen respetar la “arquitectura del sueño”. También son capaces de disminuir la latencia del sueño en humanos pero presentan la ventaja de hacerlo con un menor riesgo de tolerancia y dependencia<sup>6</sup>. Los inconvenientes de mayor peso de las BZ y fármacos Z son los efectos secundarios que producen: tolerancia, dependencia, efecto residual (somnia diurna) y descoordinación motora. Cabe destacar que la pauta recomendable es que los tratamientos con BZ no superen las 4 semanas salvo que sea estrictamente necesario, ya que la probabilidad de desarrollar tolerancia y dependencia aumenta de forma significativa en tratamientos prolongados. Por ello, es muy importante que el tratamiento farmacológico esté apoyado de unas buenas medidas de higiene del sueño para que luego haya un buen hábito por parte del paciente que le permita conciliar el sueño sin necesidad de recurrir a mediación hipnótico-sedante.

#### BENZODICEPINAS DE ACCIÓN PROLONGADA

<u>Bromazepam</u>	8-19 h
<u>Diazepam</u>	15-60 h
<u>Flunitracepam</u>	15-24 h
<u>Flurazepam</u>	51-100 h
<u>Quazepam</u>	25-41 h
<u>Alprazolam</u>	11-13 h

#### BENZODIACEPINAS DE ACCIÓN CORTA

<u>Loprazolam</u>	7-8 h
<u>Loracepam</u>	12 h
<u>Lormetacepam</u>	10 h
<u>Midazolam</u>	1-3 h
<u>Triazolam</u>	2-4 h

**Tabla 1:** Detalle de la clasificación de las BZ conforme a su duración de acción, teniendo la subdivisión entre las de acción prolongada y las de acción corta. Tabla de elaboración propia.

Otras estrategias farmacológicas alternativas a la modulación GABAérgica son:

- **Antihistamínicos:** de primera generación, como la difenhidramina y la doxilamina, que se utilizan debido a sus propiedades sedantes que se derivan del antagonismo de receptores histaminérgicos H1 a nivel central<sup>2</sup>.
- **Melatonina:** es una hormona que se usa para tratar en monoterapia y a corto plazo el insomnio primario caracterizado por sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años<sup>10</sup>.
- **Antidepresivos tricíclicos:** entre éstos cabe destacar la utilidad terapéutica de la trazodona en el manejo del insomnio, que se deriva de su acción antagonista sobre receptores adrenérgicos alfa1 e histaminérgicos H1.

Actualmente, siguen existiendo una serie de limitaciones en el manejo farmacológico de los pacientes que padecen insomnio primario, entre los que cabe destacar la falta de eficacia terapéutica en un porcentaje elevado de pacientes, el riesgo de poder desarrollar tolerancia y consecuentemente dependencia (BZ), o los problemas que pueden generar algunos fármacos en relación a la actividad diurna (somnia). Estas circunstancias motivan que sea imprescindible seguir estudiando los procesos neuropatológicos que están implicados en la etiología del insomnio, para poder diseñar nuevos fármacos más eficaces y con menos efectos adversos que permitan un mejor control de la patología. De esta forma, el presente trabajo tiene como objetivo revisar los avances que se están realizando en cuanto a la modulación de nuevas moléculas, dianas o sistemas mediante diferentes estrategias farmacoterapéuticas, que permitan superar las actuales limitaciones que existen en cuanto al adecuado manejo del insomnio.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Revisión bibliográfica sobre el desarrollo o empleo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del insomnio primario que permitan salvar las limitaciones de la farmacología que se emplea actualmente, dirigida principalmente hacia la modulación del sistema GABAérgico.

### **Específicos**

- Evaluar las ventajas terapéuticas, en términos de eficacia y seguridad, del empleo de nuevos fármacos que modulan el sistema histaminérgico para el tratamiento del insomnio primario.
- Evaluar las ventajas terapéuticas, en términos de eficacia y seguridad, del empleo de nuevos fármacos que modulan el sistema orexinérgico para el tratamiento del insomnio primario.
- Evaluar las ventajas terapéuticas, en términos de eficacia y seguridad, del empleo de nuevos fármacos que modulan el sistema melatoninérgico para el tratamiento del insomnio primario.

## METODOLOGÍA

En el presente trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica a través de las principales bases de datos biomédicas: Medline (a través de Pubmed), Scopus y The Cochrane Library. Asimismo, también se han consultado otras fuentes en las que se recogiera información de interés: guías de recomendación clínica, tratados y monografías. Se han aceptado los artículos y trabajos más relevantes publicados en los últimos 10 años sobre la temática que se aborda, incidiendo principalmente en aquellos artículos en los que se habla de insomnio primario. La búsqueda ha sido realizada en inglés principalmente, por ser la lengua vehicular en el campo médico, así como también en castellano. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: “insomnia”, “sleep disorder”, “suvorexant”, “ramelteon”, “doxepin”, “piromelatine”. Los operadores booleanos utilizados han sido: “AND” y “OR”, empleando en mayor proporción el término “AND” para aumentar la especificidad y selectividad de la búsqueda, dejando el término “OR” sólo para combinar aquellas palabras con un significado similar y de esa forma incrementar la sensibilidad de la búsqueda (por ejemplo, “insomnia” OR “ sleep disorder”). Se han combinado las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos en relación al objetivo principal del trabajo. Por último, en la base de datos Pubmed se activó el criterio de búsqueda basado en los términos “MeSH” (Medical Subject Headings), también para aumentar el grado de especificidad.

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión que se han empleado para realizar la selección final de los artículos incluidos en la revisión.

Se han aplicado los siguientes **criterios de inclusión**:

- Se aceptan artículos cuyo formato sean revisiones sistemáticas, meta-análisis, así como ensayos clínicos originales, publicados posteriormente al año 2008, libres de pago, hecho en humanos, escritas en castellano o inglés.
- Se aceptan artículos publicados en los últimos 10 años, con posterioridad al año 2008.

- Los artículos seleccionados tienen que revisar la utilidad terapéutica de nuevos agentes farmacológicos sobre el manejo del insomnio primario

Por otra parte, se han aplicado los siguientes **criterios de exclusión**:

- Artículos escritos en otro idioma que no sea castellano o inglés.
- Artículos que no tratasen sobre la temática objeto de la revisión, como el manejo del insomnio secundario o comórbido.
- Artículos a los que no se pudiera acceder al pdf a través de los servicios bibliográficos ofrecidos por la UMH

En relación a la metodología de búsqueda, se han establecido diferentes cajas o combinaciones de palabras clave y operadores booleanos conforme a los bloques temáticos en los que se han subdividido los resultados del trabajo.

- Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores histaminérgicos H1 en insomnio primario: “Insomnia AND doxepin”; “doxepin”; “sleep initiation and maintenance disorders AND doxepin”.
- Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores orexinérgicos en insomnio primario: “Insomnia AND suvorexant”; “suvorexant”; “sleep initiation and maintenance disorders AND suvorexant”.
- Utilidad terapéutica de la activación de receptores melatoninérgicos MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> en insomnio primario: “Insomnia AND ramelteon”, “ramelteon”, “sleep initiation AND maintenance disorders AND ramelteon”.

## RESULTADOS

Las limitaciones que actualmente se derivan del empleo de estrategias farmacológicas relacionadas con la modulación del sistema GABAérgico para el manejo del insomnio primario, motivan notablemente la búsqueda de herramientas farmacoterapéuticas que actúen a otros niveles, persiguiendo una mayor eficacia y seguridad. Dado que las estrategias que están actualmente en desarrollo para el tratamiento del insomnio comprenden una gran cantidad de fármacos, si bien debe ser siempre una segunda línea de acción cuando las medidas higiénico-dietéticas sean insuficientes o fracasen, resulta poco factible abordarlos todos en el presente trabajo de revisión. Por esta razón, se ha preferido seleccionar 3 tipos de estrategias atendiendo a los resultados que parecen más prometedores y ventajosos hasta la fecha. Por tanto, se ha focalizado la selección en la modulación de 3 sistemas (histaminérgico, orexinérgico y melatoninérgico) elaborando bloques temáticos con cada uno de ellos.

Algunos de los términos que a continuación se mencionan están relacionados con las diferentes nomenclaturas utilizadas para medir el sueño. La polisomnografía "PSG", popularmente conocida como "estudio del sueño", se ha utilizado durante décadas para diagnosticar y evaluar la gravedad de los trastornos del sueño. Uno de los parámetros reportados importantes que se miden en estos estudios es el despertar después del inicio del sueño, también conocido como "WASO" (wake time after sleep onset). Este parámetro mide la vigilia, excluyendo la vigilia que ocurre antes del inicio del sueño. El tiempo WASO es un mejor reflejo de la fragmentación del sueño. Otro concepto muy utilizado en los estudios del sueño es la latencia del sueño "SL": tiempo en minutos desde 'luces apagadas' que marca el inicio del tiempo total de grabación en el estudio PSG hasta el primer momento anotado como sueño o en estudios más recientes también denominado "LPS" (latencia del sueño persistente). El tiempo total de sueño "TST" (total sleep time) es la cantidad total de tiempo de sueño anotado durante el tiempo total de estudio. La eficiencia del sueño "SE" es otro parámetro importante que se refiere al porcentaje del tiempo total en la cama que realmente se pasa en el durmiendo.



## **1. Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores histaminérgicos H1 en el tratamiento del insomnio primario.**

Los antihistamínicos anti H1 producen una inhibición del sistema histaminérgico, que participa en la regulación del ciclo sueño-vigilia, produciendo un efecto sedante<sup>3</sup>. De ahí surge el uso de antihistamínicos de primera generación como terapias para el insomnio, como la difenhidramina y la doxilamina, debido a sus propiedades sedantes derivadas del antagonismo de receptores histaminérgicos H1 a nivel central<sup>2</sup>. En esta línea destaca la doxepina (DXP), y su relevancia en el tratamiento del insomnio radica en que es un antagonista del receptor de histamina H1. Este fármaco pertenece a una clase de agentes psicoterapéuticos conocidos como compuestos tricíclicos de dibenzoxepina<sup>11</sup>. Varios ensayos clínicos realizados en la última década (ver Tabla 2) permitieron conocer el perfil de seguridad, tolerancia y eficacia de este fármaco para el insomnio.

Un estudio polisomnográfico<sup>12</sup> doble ciego controlado con placebo, en el que se administraron dosis de 1 y 3 mg de doxepina a pacientes ancianos (mayores de 65) con insomnio crónico, permitió conocer su perfil de seguridad y tolerancia. La doxepina en dosis de 3 mg condujo a una mejoría significativa frente a placebo en la primera noche en el tiempo de vigilia después del inicio del sueño (WASO), tiempo total de sueño (TST) y eficiencia general del sueño (SE). Estas mejoras se mantuvieron durante las 85 noches para todas las variables antes mencionadas. DXP 3 mg mejoró significativamente la latencia reportada por el paciente al inicio del sueño (semanas 1, 4 y 12), TST subjetiva (semanas 1, 4 y 12) y calidad del sueño (semanas 1, 4 y 12). Se observaron mejoras significativas con 1 mg de doxepina para varias medidas que incluyen WASO, TST, SE. Los perfiles de seguridad fueron comparables en los 3 grupos de tratamiento. No hubo efectos residuales significativos al día siguiente y tampoco informes de deterioro de la memoria, comportamientos complejos del sueño, efectos anticolinérgicos, aumento de peso o aumento del apetito.

Por otro lado, Krystal et al<sup>13</sup> realizaron otro estudio en adultos con insomnio, en el que se administraron dosis de 3 y 6 mg de doxepina durante 5 semanas. Comparado con placebo, DXP 3 y 6 mg mejoraron significativamente

el tiempo de activación después del inicio del sueño (WASO), latencia al sueño persistente (LPS) y el tiempo total de sueño (TST). En términos de despertares tempranos en la mañana, DXP 3 y 6 mg demostraron mejoras significativas en SE. La eficacia de DXP a las dosis utilizadas en este estudio fue notable con respecto al mantenimiento del sueño y despertares tempranos en la mañana.

Otro ensayo<sup>14</sup> realizado en adultos con insomnio primario crónico fueron asignados aleatoriamente a una de cuatro secuencias de 1 mg, 3 mg y 6 mg de doxepina, o placebo en un estudio cruzado. Los períodos de tratamiento consistieron en 2 noches de evaluación polisomnográfica con un intervalo de 5 días o 12 días sin fármaco entre períodos. La efectividad se evaluó mediante polisomnografía (PSG) y medidas informadas por los pacientes. Los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa en el tiempo de vigilia durante el sueño (WASO) a dosis de 3 mg y 6 mg de doxepina frente a placebo. Las tres dosis tuvieron mejoras estadísticamente significativas frente a placebo para WASO, SE, y TST; y presentaron un perfil de seguridad comparable al placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sedación residual al día siguiente, y la arquitectura del sueño en general se mantuvo.

Setenta y seis pacientes<sup>15</sup> fueron asignados aleatoriamente en otro estudio realizado en 2012 con el mismo diseño que el empleado por Roth et al. 2008<sup>14</sup>. Las 3 dosis de doxepina produjeron mejoras significativas relacionadas con la dosis en el tiempo de vigilia después del inicio del sueño determinado por PSG, tiempo total de sueño y eficacia sueño versus placebo. En las dosis de 3 mg y 6 mg, la eficiencia del sueño (SE) mejoró significativamente durante todas las terceras partes de la noche. Hubo una disminución relacionada con la dosis en la latencia del sueño informada por el paciente (sSL). Las 3 dosis de doxepina tuvieron un perfil de efectos secundarios comparable al placebo, sin efectos anticolinérgicos notificados espontáneamente, sin deterioro de la memoria y sin efectos residuales significativos al día siguiente.

Posteriormente, se realizó un ensayo<sup>16</sup> en adultos que permitió consolidar el papel de la doxepina en el insomnio. Dicho estudio consistió en un ensayo ambulatorio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los adultos mayores con insomnio primario fueron aleatorizados a cuatro semanas de

tratamiento nocturno con DXP 6 mg o placebo. La eficacia se evaluó utilizando instrumentos de autoinforme del paciente y calificaciones clínicas. Los puntos finales informados por el paciente incluyeron el tiempo total subjetivo del sueño (sTST), el despertar subjetivo después del inicio del sueño (sWASO), la latencia del inicio del sueño (SL) y la calidad del sueño. DXP 6 mg produjo un aumento significativo en el sTST y una disminución en el sWASO en la semana 1 en comparación con el placebo. Estas mejoras significativas versus placebo se mantuvieron en las semanas 2-4, y no hubo diferencias significativas en SL para DXP 6 mg versus placebo. Además, DXP 6 mg mejoró significativamente la calidad del sueño, y no hubo informes de efectos anticolinérgicos (por ejemplo, boca seca) o deterioro de la memoria. El perfil de seguridad de DXP 6 mg fue comparable al de placebo.

Estudio	Población de estudio	Diseño	Intervención	Resultados
<b>Krystal et al. 2010</b> <sup>12</sup>	240 ancianos (> 65 años) con insomnio primario. Problemas en el mantenimiento del sueño	Doble ciego controlado con placebo	Los sujetos fueron aleatorizados en 3 grupos diferentes: 1 y 3 mg de doxepina o placebo, administrados por la noche, durante 12 semanas	Mejóro WASO, TST, SE, sTST y sWASO
<b>Krystal et al. 2011</b> <sup>13</sup>	221 adultos con insomnio primario. Problemas de inicio y mantenimiento del sueño	Aleatorizados y controlado con placebo	Los pacientes recibieron una de las dos dosis nocturnas de doxepina (3 o 6 mg) o placebo durante 5 semanas	WASO, LPS, TST y SE.
<b>Roth et al. 2008</b> <sup>14</sup>	67 adultos con insomnio primario. Problemas de inicio y mantenimiento del sueño	Diseño cruzado y aleatorizado	Los sujetos recibieron durante dos noches: 1, 3 o 6 mg de doxepina, o placebo, con lavado intermedio.	WASO, SE y TST.
<b>Scharf et al. 2012</b> <sup>15</sup>	76 ancianos con insomnio primario	Diseño cruzado y aleatorizado	Los sujetos recibieron durante dos noches: 1, 3 o 6 mg de doxepina, o placebo, con lavado intermedio.	SL, SE, TST, WASO y sSL.
<b>Lankford et al. 2007</b> <sup>16</sup>	254 ancianos con insomnio primario de inicio y mantenimiento del sueño	Controlado con placebo	Administración nocturna de doxepina 6 mg o placebo, durante 4 semanas.	SL, sWASO y sTST.

**Tabla 2.** Resumen de los estudios analizados en relación a la eficacia y seguridad de la doxepina para el manejo del insomnio primario. "WASO" vigilia después del inicio del sueño; "SL": tiempo en minutos desde 'luces apagadas' que marca el inicio del tiempo total de grabación en el estudio

PSG hasta el primer momento anotado como sueño; "TST" tiempo total de sueño; "SE" eficiencia del sueño.

Cabe destacar que la doxepina es un fármaco comercializado desde hace muchos años cuya utilidad terapéutica principal ha sido el manejo de síntomas depresivos y ansiedad. Conforme a los resultados obtenidos hasta ahora, se sabe que la administración de doxepina a dosis iguales o superiores a 25 mg produce efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos ya que entre sus mecanismos de acción principales se encuentra la inhibición de la recaptación de monoaminas (noradrenalina y serotonina), lo que le confieren su utilidad como antidepresivo y ansiolítico. Sin embargo, de manera reciente se han establecido recomendaciones de uso con dosis muy inferiores a las habituales para el manejo del insomnio, puesto que a dosis de 6 mg o menos, su mecanismo de acción predominante es el antagonismo del receptor histamínico H1. La dosis inicial para ancianos es de 3 mg, que puede subirse a 6 mg si está clínicamente indicado, y para adultos 6 mg tomados media hora antes de acostarse. Además, en pacientes con insuficiencia hepática la dosis no debe exceder los 3 mg<sup>2</sup>. En España solo se comercializa doxepina en dosis muy superiores a las recomendadas como hipnótico, la presentación comercializada con dosis más baja es la de 25 mg, lo que podría producir insomnio de rebote y efectos secundarios similares a los tricíclicos<sup>3</sup>.

## **2. Utilidad terapéutica del antagonismo de receptores orexinérgicos en el tratamiento del insomnio primario.**

Las orexinas (también denominadas hipocretinas) son dos neuropéptidos producidos por un número muy reducido de neuronas que se localizan en el hipotálamo y juegan un papel importante en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia. De esta forma, la vigilia es un estado que se logra por la activación de núcleos celulares localizados en el tronco cerebral o en el cerebro medio, que liberan serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina. Dichos neurotransmisores estimulan la corteza cerebral dando lugar al estado de alerta, manteniendo la vigilia. Por su parte, las orexinas se encargan en gran medida de regular estos sistemas funcionales, promoviendo la vigilia al producir una estimulación de los sistemas de alerta. Por tanto, es lógico pensar que el bloqueo farmacológico de las acciones mediadas por orexinas facilitará el sueño<sup>3</sup>.

El suvorexant es el primer fármaco comercializado dentro de una nueva categoría de medicamentos para el insomnio cuyo mecanismo consiste en el antagonismo de los 2 receptores de orexinas que se han descrito, uniéndose de forma reversible a éstos (OX<sub>1</sub> y OX<sub>2</sub>), lo que facilita la inducción y el mantenimiento del sueño<sup>17</sup>. Varios ensayos realizados en adultos y ancianos han permitido conocer la eficacia, seguridad y tolerabilidad de este fármaco para el insomnio (ver Tabla 3).

Herring WJ et al<sup>18</sup> administraron dosis de 10, 20, 40 y 80 mg a adultos con insomnio, lo que permitió obtener una amplia caracterización del perfil farmacocinético y farmacodinámico del fármaco. Suvorexant mostró mejoras significativas relacionadas con la dosis frente a placebo en la eficiencia del sueño en la noche 1 y al final de la semana 4. También se observaron efectos relacionados con la dosis para la inducción del sueño (latencia para dormir persistente) y el mantenimiento (despertar después del inicio del sueño). Suvorexant fue generalmente bien tolerado. Michaelson D et al<sup>19</sup> realizaron otro ensayo clínico donde 322 (62%) de 522 pacientes asignados al azar que recibieron suvorexant, y 162 (63%) de 259 asignados que recibieron placebo, completaron la fase de 1 año del estudio. Durante ese año, el 69% de los pacientes tratados con suvorexant experimentaron algún evento adverso en comparación con el 64% tratados con placebo. Se registraron eventos adversos graves en 27 pacientes que recibieron suvorexant y 17 que recibieron placebo. El evento adverso más común fue la somnolencia. En el mes 1, suvorexant mostró una eficacia mayor que el placebo en la mejoría del tiempo de sueño total subjetivo informado por el paciente (sTST) y en la latencia del sueño (SL).

Asimismo, los resultados del ensayo realizado por Herring WJ et al<sup>20</sup> también demostraron la eficacia del suvorexant, mejorando el inicio y el mantenimiento del sueño durante 3 meses de tratamiento nocturno, periodo durante el cual fue seguro y bien tolerado. Suvorexant 40/30 mg fue superior al placebo en todas las medidas subjetivas y polisomnográficas en los 3 meses en ambos ensayos. Suvorexant 20/15 mg fue superior a placebo en el tiempo de sueño total subjetivo y en el tiempo de vigilia después del inicio del sueño durante los 3 meses en ambos ensayos y una mejora en el tiempo subjetivo de

inicio del sueño y LPS en cada ensayo. Ambas dosis de suvorexant fueron generalmente bien toleradas, con <5% de los pacientes suspendidos de tratamiento debido a eventos adversos durante los primeros meses. Los resultados no sugirieron la aparición de signos o síntomas marcados de rebote o abstinencia cuando se suspendió el suvorexant

Estudio	Población de estudio.	Diseño.	Intervención.	Resultados.
<b>Herring WJ et al. 2012</b> <sup>18</sup>	243 adultos de 18-64 años de edad con insomnio primario	Ensayo con placebo doble ciego aleatorizado.	Se administraron 4 dosis de suvorexant, (10mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg) durante cuatro semanas, y placebo en otro período de cuatro semanas.	Mejóro SE, WASO y LPS.
<b>Michaelson D et al. 2014</b> <sup>19</sup>	484 adultos (16-64) y ancianos (> 65) con insomnio primario	Estudio aleatorizado a largo plazo, controlado con placebo, de grupos paralelos.	Los pacientes recibieron suvorexant: 30 mg si > 65 años, 40 mg si <65 años o placebo durante un año. Seguido por una fase de interrupción de 2 meses donde los pacientes que tomaron suvorexant continuaron tomándolo o cambiaron a placebo, mientras que los pacientes que recibieron placebo continuaron recibiéndolo.	sTST y sSL.
<b>Herring WJ et al. 2016</b> <sup>20</sup>	Adultos (16-64) y ancianos (> 65) con insomnio primario	Dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos.	Durante 3 meses se evaluaron dosis de suvorexant de 40/30 mg (adulto/anciano) y 20/15 mg (adulto/anciano). Cada ensayo incluyó un período de aleatorización doble ciego de 1 semana después del tratamiento doble ciego para evaluar el retiro / rebote. La eficacia se evaluó en la semana 1, mes 1 y mes 3.	TST, WASO, LPS y sTST.
<b>Sun H et al. 2013</b> <sup>21</sup>	22 hombres sanos entre 18 y 45 años de edad	Estudio polisomnográfico cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4 períodos.	Los sujetos recibieron suvorexant (10 mg, 50 mg o 100 mg) o placebo 1 h antes del registro nocturno con el polisomnógrafo	LPS, WASO y SE.

**Tabla 3.** Resumen de los estudios analizados en relación a la eficacia y seguridad del suvorexant para el manejo del insomnio primario. “WASO” vigilia después del inicio del sueño; “SL” o “LPS” tiempo en minutos desde 'luces apagadas' que marca el inicio del tiempo total de grabación en el estudio PSG hasta el primer momento anotado como sueño; “TST” tiempo total de sueño; “SE” eficiencia del sueño.

Por otro lado, un ensayo clínico<sup>21</sup> realizado con pacientes jóvenes sanos sin trastornos del sueño reveló que el suvorexant promovió el sueño con alguna evidencia de efectos residuales a las dosis más altas. En los períodos 1-4, PSG registró los parámetros del sueño nocturno y los efectos residuales a la mañana siguiente fueron evaluados mediante pruebas de desempeño psicomotor y evaluaciones subjetivas. Se observaron efectos estadísticamente significativos de promoción del sueño con todas las dosis de suvorexant en comparación con el placebo. Suvorexant 50 mg y 100 mg redujeron significativamente la latencia del sueño persistente y la vigilia después del tiempo de inicio del sueño y aumentaron la eficiencia del sueño. No hubo evidencia de efectos residuales al día siguiente para suvorexant 10 mg. Suvorexant 50 mg redujo el estado de alerta subjetivo, y suvorexant 100 mg aumentó significativamente el tiempo de reacción y redujo la alerta subjetiva.

Este fármaco fue aprobado por la FDA en Estados Unidos en agosto de 2014 para el tratamiento del insomnio caracterizado por la dificultad en el inicio y/o mantenimiento del sueño. Ofrece una alternativa a los medicamentos para el insomnio existentes con un nuevo mecanismo de acción que no parece tener los mismos efectos adversos que los ya comercializados anteriormente<sup>8</sup>. La dosis inicial recomendada para suvorexant en pacientes con insomnio es de 10 mg administrados media hora antes de ir a la cama, sin embargo, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg dependiendo de la tolerancia que se presente. A largo plazo, podemos encontrar que no es clínicamente efectivo en las dosis más bajas. Por lo tanto, quedan preguntas acerca de cómo suvorexant se compara con los otros agentes en cuanto a eficacia, seguridad y tolerabilidad<sup>22</sup>.

### **3. Utilidad terapéutica de la activación de receptores melatoninérgicos MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> en el tratamiento del insomnio primario**

La melatonina (MT) es una hormona que tiene una serie de funciones fisiológicas importantes que incluyen la regulación de los ritmos circadianos y la promoción y consolidación del sueño, siendo su secreción mayor durante las horas nocturnas. Debido a su participación en la regulación de los ritmos

circadianos, cualquier alteración en la secreción de melatonina puede desempeñar un papel importante en la etiología de los trastornos del sueño, por lo que su modulación es un objetivo obvio para el tratamiento del insomnio. La MT avanza el inicio del sueño y mejora el funcionamiento diurno en pacientes con insomnio<sup>6</sup>. Se cree que los efectos hipnóticos y cronobióticos de la melatonina se ejercen principalmente a través de los receptores MT1 y MT2 ubicados en el SNC.

Conforme a la relevancia funcional de la melatonina y la regulación que ejerce en el ciclo sueño-vigilia a través de la modulación de los receptores melatoninérgicos, se han diseñado fármacos como el **ramelteon**, que fue aprobado por la FDA para el tratamiento del insomnio caracterizado por la dificultad con el inicio del sueño, siendo el único agonista de la melatonina (MT) con esta indicación<sup>2</sup>. El efecto hipnótico de **ramelteon** reside en su potente, duradero y selectivo efecto agonista sobre los receptores de melatonina MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>, ya que no muestra afinidad por otros receptores (GABAérgicos, dopaminérgicos, opioides, etc.) o dianas relacionadas con la regulación del sueño (canales iónicos, enzimas, etc.)<sup>23</sup>. Es eficaz para mejorar la calidad del sueño, la eficacia del sueño y la reducción del tiempo de inicio del sueño<sup>24,25</sup>.

Existe un gran número de ensayos clínicos destinados a conocer el perfil de seguridad, eficacia y tolerabilidad de este fármaco. Erman et al<sup>26</sup> realizó un estudio que comprendía dosis de 4 a 32 mg en adultos. Todas las dosis probadas de **ramelteon** dieron como resultado reducciones estadísticamente significativas en la latencia del sueño persistente LPS frente al placebo. Dos estudios<sup>27,28</sup> consecutivos estudiaron ancianos con insomnio primario crónico, administrándoles dosis de 4 y 8 mg. En el primero<sup>27</sup> ambas dosis de ramelteon produjeron reducciones estadísticamente significativas en la latencia del sueño frente a placebo en la semana 1. Los pacientes continuaron informando reducción de latencia del sueño en la semana 3 con ramelteon 8 mg y en la semana 5 con ramelteon 4 mg y 8mg. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en el tiempo total de sueño con 4 mg de ramelteon en la semana 1 y la semana 3. En el segundo estudio<sup>28</sup> se observaron reducciones



estadísticamente significativas en la latencia del sueño persistente con ramelteon 4 mg y 8 mg en comparación con placebo. El tiempo total de sueño también mejoró significativamente con ramelteon 4 mg y 8 mg en comparación con el placebo. Se informaron reducciones estadísticamente significativas en la latencia subjetiva del sueño en un cuestionario “post-sleep” con ramelteon 4 mg versus placebo, pero no se informaron diferencias significativas en otras evaluaciones subjetivas del sueño. Las incidencias de eventos adversos consideradas relacionadas con el tratamiento fueron placebo (7%), ramelteon 4 mg (11%) y ramelteon 8 mg (5%).

Zammit et al<sup>29</sup> estudió los efectos del ramelteon en adultos a dosis de 8 y 16 mg. El estudio polisomnográfico se realizó al inicio del estudio, y en las semanas 1, 3 y 5. La latencia del sueño persistente LPS en la semana 1 (medida primaria) fue significativamente más corta con ramelteon 8 mg (32,2 min) y 16 mg (28,9 min) frente a placebo. Mejoras significativas en LPS se mantuvieron en las semanas 3 y 5. El TST fue significativamente más largo con ambas dosis de ramelteon en la semana 1 frente a placebo. La latencia del sueño informada por el sujeto fue significativamente más corta con ramelteon 8 mg en las semanas 1, 3 y 5 y ramelteon 16 mg en las semanas 1 y 3 frente a placebo. El tiempo de vigilia después del inicio del sueño y el número de despertares no fueron significativamente diferentes con ramelteon 8 mg o 16 mg de tratamiento frente a placebo. La TST subjetiva fue significativamente más larga con 8 mg de ramelteon en las semanas 1, 3 y 5 y 16 mg de ramelteon en la semana 1 frente a placebo. Ramelteon no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la arquitectura del sueño, las tareas psicomotoras a la mañana siguiente, el estado de alerta o la capacidad de concentración. No se observaron efectos de retirada o rebote.

Además, Mayer et al<sup>30</sup> informaron sobre el uso nocturno durante seis meses de ramelteon en 451 adultos con insomnio crónico procedentes de 46 localizaciones a nivel internacional. Se realizaron dos noches de PSG en la semana 1 y en intervalos de aproximadamente un mes a partir de entonces. Durante los 6 meses de tratamiento, ramelteon redujo consistentemente la latencia al sueño persistente en comparación con el valor inicial y con placebo;

se observaron disminuciones significativas en la semana 1 y en los meses 1, 3, 5 y 6. Ramelteon redujo significativamente la latencia subjetiva del sueño en relación con el placebo en la semana 1, meses 1 y 5, con reducciones que se acercan a la significación estadística en los meses 3 y 6. No se detectaron efectos residuales significativos a la mañana siguiente durante el tratamiento con ramelteon.

Uchiyama et al<sup>31</sup> realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Después de un período inicial de placebo, 987 adultos con insomnio crónico recibieron 8 mg de ramelteon o placebo una vez al día durante 2 semanas, seguidos de un período de recuperación del placebo para controlar el insomnio de rebote. Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la eficacia y la seguridad de ramelteon 4 y 8 mg en adultos japoneses con insomnio crónico. Los datos de sueño informados por el paciente se recopilaron mediante diarios de sueño. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ramelteon y placebo en la latencia subjetiva del sueño (sSL). Se observó una mejora significativa en el tiempo de sueño total subjetivo con 8 mg de ramelteon en la semana 1.

Un estudio<sup>32</sup> aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó la eficacia y la seguridad de ramelteon 4 y 8 mg en adultos japoneses con insomnio crónico. Un objetivo secundario fue evaluar la eficacia y la seguridad cuando las dosis se incrementaron administrando 16 mg. No hubo signos de efecto residual al día siguiente, insomnio de rebote, síntomas de abstinencia o dependencia. La latencia subjetiva del sueño disminuyó significativamente, y el tiempo total de sueño aumentó significativamente.

Por otro lado, Kohsaka et al<sup>33</sup> estudiaron a 65 pacientes con insomnio crónico. Se administró a los sujetos dos noches consecutivas de placebo, ramelteon 4 mg y ramelteon 8 mg en un protocolo cruzado de tres fases, con aleatorización de la secuencia de tratamiento y tiempo de lavado sostenido entre cada secuencia de dos noches. Los cambios en los parámetros del sueño se evaluaron objetivamente mediante polisomnografía y subjetivamente mediante cuestionarios a los pacientes. Ramelteon 8 y 32 mg acortaron significativamente la latencia para el sueño persistente en comparación con el placebo. Los

cambios generales en la arquitectura del sueño fueron modestos (<3% de cambios frente a placebo). Ramelteon fue bien tolerado, el efecto adverso más común fue la somnolencia, que fue similar al placebo en dosis de hasta 8 mg, pero aumentó con dosis más altas. En general, ramelteon 8 mg mostró el equilibrio más favorable entre los efectos de promoción del sueño y la tolerabilidad. El perfil único de eficacia de ramelteon, que promueve el inicio del sueño sin afectar otros parámetros del sueño, puede deberse a su efecto de cambio circadiano. Otro estudio<sup>34</sup> realizado en adultos de entre 18 y 64 años con insomnio crónico asignados al azar para recibir ramelteon 8 mg o placebo todas las noches durante 3 semanas en un entorno domiciliario no mostró mejoras estadísticamente significativas en la latencia subjetiva del sueño en comparación con el placebo.

Estudio	Población de estudio.	Diseño.	Intervención.	Resultados.
<b>Erman et al. 2006</b> <sup>26</sup>	107 adultos 18-64 años	Estudio cruzado aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de cinco periodos	Se les asignó una secuencia de dosificación que incluía 4, 8, 16 y 32 mg de ramelteon y placebo. Los pacientes recibieron los cinco tratamientos, con un período de lavado de 5 a 12 días entre los tratamientos.	Mejóro LPS
<b>Roth et al. 2006</b> <sup>27</sup>	829 ancianos (64-93 años).	Ensayo ambulatorio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	Durante 35 días recibieron nocturnamente placebo, ramelteon 4 mg u 8 mg.	sSL y TST
<b>Roth et al. 2007</b> <sup>28</sup>	100 ancianos (65-83 años).	Ensayo aleatorizado, cruzado de 9 semanas con de 3 periodos.	Se les administró placebo, 4 y 8 mg de ramelteon en 3 fases de tratamiento durante dos noches consecutivas. Cada fase estaba separada por periodos de lavado de 5 a 12 días	LPS, sSL y TST
<b>Zammit et al. 2007</b> <sup>29</sup>	405 adultos (18-64 años).	Ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.	Tratamiento nocturno con ramelteon (8 mg o 16 mg) durante más de 5 semanas.	LPS y sSL.
<b>Mayer 2009</b> <sup>30</sup>	451 adultos (18-64 años).	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Se administró a los participantes ramelteon 8 mg o placebo 30 minutos	LPS y sSL.


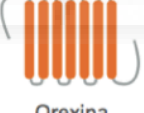


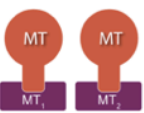

				antes de acostarse cada noche durante 6 meses.	
<b>Uchiyama et al. 2011</b> <sup>31</sup>	987 adultos (20-85 años).	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo		Tras un período inicial de placebo, los sujetos recibieron 8 mg de ramelteon o placebo una vez al día durante 2 semanas, seguidos de un período de recuperación del placebo para controlar el insomnio de rebote.	TST.
<b>Uchimura et al. 2011</b> <sup>32</sup>	1143 adultos.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo		Durante 14 noches. recibieron placebo, 4 mg u 8 mg de ramelteon; a continuación 14 noches con 4 mg, 8 mg o 16 mg de ramelteon.	TST y sSL.
<b>Koshaka et al. 2011</b> <sup>33</sup>	65 adultos.	Diseño cruzado aleatorizado, doble ciego y de cinco períodos.		Los pacientes recibieron ramelteon 4mg, 8mg, 16mg, 32 mg o placebo durante dos noches.	LPS.
<b>Wang-Weigand et al. 2011</b> <sup>34</sup>	552 adultos de 18 y 64 años.	Estudio aleatorizado controlado con placebo.		Los pacientes recibieron ramelteon 8 mg o placebo todas las noches durante 3 semanas.	Resultado sin significación estadística.
<b>(Neurim Pharmaceuticals, 2013).</b>	120 adultos (18-80 años)	Estudio aleatorizado.		Pacientes fueron tratados con piromelatina 20 ó 50 mg / día durante 4 semanas	Induce el sueño.

**Tabla 3.** Resumen de los estudios analizados en relación a la eficacia y seguridad del suvorexant y piromelatina para el manejo del insomnio primario. “WASO” vigilia después del inicio del sueño; “SL” o “LPS” tiempo en minutos desde 'luces apagadas' que marca el inicio del tiempo total de grabación en el estudio PSG hasta el primer momento anotado como sueño; “TST” tiempo total de sueño; “SE” eficiencia del sueño.

Debido a su corta vida media (1.36 horas), **ramelteon** no debe usarse para tratar a pacientes con dificultades para mantener el sueño. Aunque el fármaco se elimina más lentamente de los adultos mayores en comparación con los más jóvenes, no se requieren ajustes de dosis en ancianos. **Ramelteon** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y está contraindicado en personas con insuficiencia hepática grave. La dosis para adultos es de 8 mg tomados media hora antes de acostarse, la dosis diaria total no debe exceder los 8 mg. Además se advierte que debe evitarse tomar con o inmediatamente después de una comida rica en grasas. Se

comercializa bajo el nombre de ROZEREM, disponible en comprimidos para administración oral<sup>35</sup>.

Otro fármaco que modula el sistema melatoninérgico y que actualmente se encuentra en desarrollo para el tratamiento del insomnio es la **piromelatina**. Ésta combina la actividad agonista en MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> con agonismo en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> / 1D<sup>36</sup>. Se encuentra en desarrollo para el insomnio primario y comórbido (Neu-P11; Neurim Pharmaceuticals, Tel Aviv, Israel). En 2013 la industria comercializadora, Neurim, completó un ensayo clínico aleatorizado de fase II (N = 120) de piromelatina en el insomnio primario. Los pacientes, que presentaban insomnio primario en edades comprendidas entre los 18 a 80 años, recibieron un tratamiento activo con piromelatina 20 ó 50 mg al día durante 4 semanas. En este estudio<sup>37</sup>, la piromelatina demostró un buen potencial para el tratamiento del insomnio caracterizado por alteraciones en el mantenimiento del sueño. Además, se encontró que preserva el sueño REM e induce un sueño más profundo. La piromelatina fue generalmente segura y bien tolerada, sin efectos perjudiciales para el rendimiento psicomotor del día siguiente.

Nombre	Receptor	Dosis	Indicación
 Suvorexant	 Orexina	5-10-15-20 mg	Insomnio primario. Reducción de la latencia de inicio del sueño o mejora del mantenimiento del sueño (reducción del número de despertares nocturnos)
 Doxepina	 Histamina	3-6 mg	Mejora del mantenimiento del sueño (reducción del número de despertares nocturnos)
Ramelteon	 Melatonina	8 mg	Insomnio primario. Reducción de la latencia de inicio del sueño.
 Piromelatina		20 ó 50 mg	Mejora del mantenimiento del sueño (reducción del número de despertares nocturnos)

**Figura 2.** Resumen de los fármacos empleados en el tratamiento del insomnio, detallando los receptores diana, las dosis empleadas y sus principales indicaciones. Elaboración propia.

Es importante tener en cuenta los diferentes mecanismos de acción de cada fármaco (ver Figura 2) y su relevancia en el inicio y/o mantenimiento del sueño, así como las dosis terapéuticas que permiten alcanzar el efecto deseado. Dependiendo de las quejas que refiera el paciente se requerirán unas medidas u otras.



## DISCUSIÓN

Actualmente, existen diversos fármacos que actúan principalmente modulando el sistema GABAérgico (BZ y fármacos Z) y que tienen utilidad terapéutica reconocida en la conciliación adecuada del sueño cuando aparece un trastorno de insomnio. Sin embargo, para aquellos pacientes con insomnio que sufren problemas específicos en la inducción o mantenimiento del sueño (tardan en conciliar o sufren numerosos despertares nocturnos), o tienen un despertar temprano por la mañana, las posibilidades farmacológicas se reducen de forma significativa. Además, aunque las BZ o fármacos Z de acción más prolongada pueden ayudar con estos síntomas, la somnolencia residual por la mañana no los convierte en la opción más adecuada. Estas limitaciones han motivado la búsqueda de nuevas herramientas farmacológicas que puedan modular otros sistemas o dianas cerebrales como serían el histaminérgico, el orexinérgico o el melatoninérgico, en los que se ha centrado la revisión de este trabajo. El objetivo sería mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos ya disponibles, permitiendo actuar sobre el inicio y/o mantenimiento del sueño, y sobre el despertar temprano por la mañana, sin que aparezcan efectos residuales que puedan comprometer la capacidad funcional diurna del paciente, siendo por tanto una alternativa más interesante y ventajosa<sup>8</sup>. La comprensión de la genética, los relojes biológicos moleculares y los receptores de señalización involucrados en el sueño ha aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas. Como resultado, un número limitado de intervenciones farmacológicas dirigidas molecularmente han comenzado a entrar en el mercado (receptores de melatonina, serotonina y orexina) con una contribución significativa a las necesidades no satisfechas.

En el año 2010 se aprobó una nueva indicación de la doxepina, un antidepresivo tricíclico para el manejo del insomnio. Mediante la administración de dosis muy inferiores a las utilizadas en el tratamiento de la ansiedad o la depresión, se observó que este fármaco tenía propiedades antagonistas selectivas sobre el receptor de histamina H1, mostrando utilidad en el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para el mantenimiento del sueño. La modulación de este sistema supone una ventaja puesto que a diferencia de las

BZ y los fármacos “Z”, su efecto farmacológico no está asociado con el desarrollo de tolerancia y dependencia, y permite conservar la arquitectura del sueño. Otra característica que convierte a este fármaco en una alternativa adecuada frente a la farmacología basada en la modulación del sistema GABAérgico es la ausencia de sedación residual al día siguiente.

La tendencia actual en el desarrollo de nuevos fármacos para el manejo del insomnio es tratar de modular sistemas o dianas que estén específicamente implicadas en la regulación del sueño y su alternancia con la vigilia, con el objetivo final de poder equilibrar los problemas que causen el trastorno y conseguir una aproximación más fisiológica. En este sentido, la modulación de los receptores melatoninérgicos ha suscitado un gran interés, dado que la melatonina es la hormona que se encarga de regular de forma natural los ciclos circadianos. Los agonistas de los receptores de melatonina se han convertido recientemente en terapias disponibles para el tratamiento de los trastornos del sueño, destacando el ramelteon que ha mostrado utilidad en el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultad para iniciar el sueño. Ramelteon es un agonista selectivo de los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>. A pesar de la percepción de una eficacia modesta, los beneficios específicos del ramelteon y fármacos afines se centran en la promoción del sueño fisiológico y el restablecimiento del ritmo circadiano. El excelente perfil de seguridad de los agonistas de los receptores de melatonina permite regímenes de tratamiento duraderos y un riesgo limitado de caídas, accidentes, alteraciones de la memoria, somnolencia al día siguiente y desarrollo de tolerancia y dependencia. Por tanto, el ramelteon es un fármaco adecuado para aquellos pacientes cuya queja principal es la imposibilidad de conciliar el sueño, destacando su corta vida media que permite un efecto rápido, evitando posibles efectos indeseados.

Asimismo, la piromelatina es un fármaco único que combina la actividad agonista sobre los receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>, con la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> / 1D. Actualmente se encuentra en desarrollo para el insomnio primario y comórbido, ayudando al ritmo diurno del sueño y la vigilia. Conforme a los datos que han obtenido hasta ahora, la piromelatina podría ser una solución para el manejo de los despertares en mitad de la noche, con un margen de dosis amplio



que permita adaptarlo a las características del paciente. Sin embargo, disponemos de pocos datos clínicos por lo que sigue siendo necesario seguir valorando su eficacia así como su tolerabilidad y seguridad.

Además de la modulación de los receptores de melatonina, otros de los fármacos que se han perfilado como buenos candidatos para el manejo del insomnio son los antagonistas de los receptores de la orexina, que actualmente se perciben como los candidatos más innovadores y prometedores en el desarrollo del insomnio. El suvorexant pertenece a esta categoría siendo el primero de una nueva clase de antagonistas de receptores de orexina duales, dado que bloquea el efecto de los receptores  $OX_1$  y  $OX_2$ . Al igual que ocurre con las otras aproximaciones farmacológicas novedosas mencionadas, la modulación del sistema de orexinas no conlleva las limitaciones características de las BZ o los fármacos Z. En los ensayos clínicos el suvorexant siempre demostró ser superior al placebo para mejorar el tiempo de sueño total evaluado subjetivamente y el tiempo para el inicio del sueño. Sin embargo, es importante tener en cuenta que suvorexant es un nuevo medicamento que aún no se usa ampliamente (sólo está disponible en EEUU) y que la dosis aprobada por la FDA (5-20 mg) es más baja que las dosis que se evaluaron en ensayos clínicos. Además, existen pocos datos disponibles tras su comercialización, y resultaría de gran interés la realización de ensayos clínicos comparativos con fármacos de referencia (BZ o fármacos Z) para hacer una comparativa en términos de eficacia y efectos adversos, ya que ningún ensayo lo ha comparado con otro hipnótico. Como hipnótico, suvorexant tiene una larga vida media, y aunque la mayoría de los pacientes no se ven afectados, algunos pueden sufrir efectos residuales al día siguiente. Asimismo, es importante tener en cuenta que el alcohol y otras drogas que deprimen el sistema nervioso central deben evitarse en combinación con el suvorexant. El medicamento también figura en la lista de sustancias controladas porque es muy probable que permita que las personas puedan realizar tareas complejas sin estar completamente despiertas, como conducir, comer y hacer llamadas telefónicas, con los riesgos que puede entrañar.

Para aquellos pacientes en los que la calidad del sueño se ve disminuida por los despertares a mitad de noche, la administración de un fármaco como la

doxepina podría suponer una elección ventajosa, ya que permite el descanso del paciente y evita el posible efecto residual a la mañana siguiente (muy común en la farmacología para el insomnio) permitiéndole desempeñar sus tareas matutinas con normalidad. Por otro lado, cuando el problema radica en un largo periodo de latencia del sueño, por la imposibilidad de iniciarlo, el uso de ramelteon (modulador del sistema melatoninérgico), permitiría establecer un tratamiento de larga duración, con un efecto rápido y excelente perfil de seguridad, siendo una buena alternativa en ancianos en los que los efectos residuales producidos por otros fármacos les ocasionan caídas con fracturas u otras comorbilidades. Cabe destacar que en ocasiones los pacientes refieren imposibilidad de conciliar el sueño combinado con despertares a mitad de noche, un problema común que requiere más atención si cabe en las medidas higiénico-dietéticas y un fármaco cuya acción permita la dualidad en inicio y mantenimiento. El suvorexant sería un candidato adecuado, presentando un mecanismo de acción novedoso, que permite un inicio y mantenimiento del sueño adecuados. Sin embargo, todavía es necesario un conocimiento más amplio del fármaco para que pueda ser comercializado más allá de la FDA.

En conclusión, cabe destacar que, en pacientes que no respondan de forma adecuada al tratamiento y que sufran de problemas en diferentes fases del sueño, probablemente una combinación de fármacos (y por tanto de mecanismos de acción) podría ser más eficaz. Asimismo, siempre hay que asociar un buen entrenamiento en medidas de higiene del sueño para proporcionar al paciente las herramientas adecuadas que le permitan conciliar y mantener un sueño adecuado y reparador de forma prolongada.

## **CONCLUSIONES.**

- El tratamiento del insomnio mediante fármacos que modulan el sistema GABAérgico (BZ y fármacos Z, principalmente), posee limitaciones en relación a su eficacia para conseguir un sueño adecuado, y la posible aparición de efectos sedantes durante el día y los peligros asociados; siendo estas limitaciones las impulsoras de explorar nuevas dianas que aporten mayor eficacia y seguridad.
- La modulación del sistema histaminérgico H1 a través de la doxepina supone una opción terapéutica para aquellos pacientes cuya calidad del sueño se ve interrumpida por dificultad en el mantenimiento del sueño, conservando la arquitectura del mismo y sin efectos residuales a la mañana siguiente.
- La modulación orexinérgica supone una novedad eficaz para el insomnio, el suvorexant es un fármaco cuya función es ayudar a iniciar y/o mantener el sueño, sin embargo son pocos los ensayos llevados a cabo y ninguno que lo compare con otros hipnóticos.
- El ramelteon, mediante modulación del sistema melatoninérgico, permite establecer tratamientos de larga duración seguros y eficaces cuando el insomnio se caracteriza por la dificultad de inicio del sueño. Por otro lado, la priomelatina (un fármaco en desarrollo) podría ser prometedora para el manejo del insomnio que cursa con dificultad en el mantenimiento del sueño.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas A. Insomnia and its Impact on Physical and Mental Health. *Current Psychiatry Reports*. 2013;15(12).
2. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(11):759-771.
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Pautas de Actuación y Seguimiento (PAS). Madrid: Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC); 2015.
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid 2009; Guías de Práctica Clínica en el SNS.
5. Levenson J, Kay D, Buysse D. The Pathophysiology of Insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179-1192.
6. Wang Z, Liu J. The Molecular Basis of Insomnia: Implication for Therapeutic Approaches. *Drug Development Research*. 2016;77(8):427-436.
7. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015 May;14(5):547-558.
8. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ* 2016 Jul 6;354:i2123.
9. FLÓREZ J. *Farmacología Humana*. 5ª edición 2008. Elsevier-Masson
10. European Medicines Agency (2017) Annex I: summary of product characteristics for circadin, European Medicines Agency, London.
11. Takeda Pharmaceuticals North America. 2006. Rozerem prescribing information.
12. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*. 2010;33(11):1553–1561.
13. 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):1433–1442.

14. Scharf M, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(10):1557–1564.
15. Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heith Durrence H, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2012;13(2):133–138.
16. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. *Sleep*. 2007;30(11):1555–1561.
17. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Suvorexant for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 2015;10:e0136910. doi:10.1371/journal.pone.0136910. pmid:26317363.
18. Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology* 2012;79:2265-74. doi:10.1212/WNL.0b013e31827688ee pmid:23197752.
19. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:461-71. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70053-5 pmid:24680372.
20. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry* 2016;79:136-48. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.00. pmid:25526970.
21. Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep* 2013;36:259- 67. pmid:23372274.
22. Belsomra (suvorexant tablets) prescribing information. White- house Station, New Jersey: Merck & Co., Inc.; August 2014. Disponible en: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/b/belsomra/belsomra\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf)
23. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, Kawamata Y, Hinuma S, and Miyamoto M (2005) Neurochemical properties of ramelteon (TAK- 375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology* 48:301–310.
24. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, Kuwahara H, Mikami A, Kamikawa K, Uno H, Ogawa A, Murasaki M, Sugita Y. 2011. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother* 11:1389–1397.

25. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. 2014. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta- analysis. *Sleep Med* 15:385–392.
26. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose- response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2006;7:17–24.
27. Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2006;7:312–8.
28. Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S, Zhang J. A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon’s efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1005–14.
29. Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J, Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med* 2007;3:495–504.
30. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2009;32:351–60.
31. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nishiyama H, Nagata H, Uchimura N. Evaluation of subjective efficacy and safety of ramelteon in Japanese subjects with chronic insomnia. *Sleep Med* 2011;12:119–26.
32. Uchimura N, Ogawa A, Hamamura M, Hashimoto T, Nagata H, Uchiyama M. Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert Rev Neurother* 2011;11:215–24.
33. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, Kuwahara H, Mikami A, Kamikawa K, et al. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1389–97.
34. Wang-Weigand S, Watissee M, Roth T. Use of a post-sleep questionnaire-interactive voice response system (PSQ-IVRS) to evaluate the subjective sleep effects of ramelteon in adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 2011;12:920–3.
35. Rozerem (ramelteon tablets) prescribing information. Deer eld, Illinois: Takeda Pharmaceuticals America Inc.; November 2010. Disponible en: <https://general.takedapharm.com/rozerempi>

36 Laudon M, Katz A, Metzger D, Staner L, Pross N, Cornette F, Guichard N, Nir T, and Zisapel N (2012) Tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of multiple ascending doses of Neu-P11 in insomnia patients. *Sleep* 35:A221.

37. Neurim Pharmaceuticals. Piromelatine. 2013. Available at:  
<http://www.neurim.com/news/2013-02-18/positive-phase-2-clinical-trial-results-of-piromelatine-for-the-treatment-of-insomnia/>

