

Insomnio: claves diagnósticas y terapéuticas

H. Pérez Díaz

Resumen

El objetivo del presente artículo es proporcionar diversas herramientas diagnósticas y claves terapéuticas en el insomnio. El insomnio afecta a aproximadamente el 10% de la población y es un problema de 24 h. Los clínicos deberían detenerse a valorar a qué hora se presenta. Los insomnios tipo dificultad para iniciar el sueño se asocian con los trastornos de ansiedad. Los insomnios de mantenimiento del sueño y despertar precoz se asocian con los trastornos depresivos y responderían mejor a los antidepresivos que propiamente a los hipnóticos. Si hemos de usar un hipnótico, dos cualidades fundamentales deberían ser mejorar el funcionamiento diurno y evitar la cronificación del tratamiento. A este respecto, la melatonina de liberación prolongada (MLP) de 2 mg parece mostrar la mejor relación beneficio/riesgo en mayores de 55 años.

Palabras clave: Insomnio. Tratamiento. Diagnóstico. Benzodiacepinas. Melatonina.

Abstract

The aim of this report is to provide some diagnostic tools and therapeutic keys to improve the management of insomnia. Insomnia affects about 10% of the population. This is a 24-hour problem. We encourage clinicians to ask about the starting time in order to differentiate between sleep-onset insomnia and sleep-maintaining or early morning awakening insomnias. The first one is related to anxiety disorders and the others to depressive mood disorders, so these respond better to antidepressant drugs than merely to hypnotics. Gold standards evaluating the ideal hypnotics should be to improve the daytime functionality and to avoid the chronification of the treatment. Prolonged-release melatonin 2 mg could provide the best benefit/risk ratio for insomnia in people aged ≥ 55 years. (Kranion. 2017;12:5-10)

Corresponding author: Hernando Pérez Díaz, hperezdiaz@yahoo.es

Key words: Insomnia. Treatment. Diagnosis. Benzodiazepine. Melatonin.

PREVALENCIA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente. Probablemente afecta a un tercio de la población, si solo se consideran los síntomas nocturnos, y al 10%, si se considera la afectación del funcionamiento diurno que define el síndrome completo¹. Es necesario acudir a las guías de la *International Classification of Sleep Disorders-3* de 2014 para definirlo².

Se trata de la «dificultad persistente en el inicio del sueño, su duración, consolidación o calidad que ocurre a pesar de la existencia de adecuadas circunstancias y oportunidad para el mismo y que se acompaña de un nivel significativo de malestar o deterioro de las áreas social, laboral, educativa, académica, conductual o en otras áreas importantes del funcionamiento humano». Las mismas guías diferencian el insomnio de corta duración o agudo del de larga duración o crónico cuando su duración sobrepasa los tres meses.

Unidad de Trastornos de la Vigilia y el Sueño
Centro de Neurología Avanzada
Sevilla-Málaga

Dirección para correspondencia:
Hernando Pérez Díaz
Av. Manuel Siurot, 43-A
41013 Sevilla
E-mail: hperezdiaz@yahoo.es

Si atendemos al *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V³* podemos diferenciar tres subtipos de insomnio según el momento de aparición:

- Dificultad para el inicio del sueño.
- Dificultad para el mantenimiento del sueño expresada por:
 - Despertares frecuentes.
 - Problemas para volver a conciliar el sueño tras despertar.
- Despertar precoz en la mañana.

DIAGNÓSTICO DEL INSOMNIO

Generalmente, el diagnóstico del insomnio viene establecido por la queja de la insatisfacción en la cantidad o calidad del sueño asociada a uno de los subtipos de insomnio reseñados y a la disfunción diurna³.

Habría que estar atentos a determinadas enfermedades médicas, como insuficiencia cardíaca con intolerancia al decúbito, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), hipertiroidismo, dolor de cualquier origen o enfermedad de Parkinson con acinesia nocturna o nicturia.

Así mismo, hay algunos trastornos del sueño que pueden subyacer a un insomnio. Un síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) podría expresarse con despertares frecuentes o nicturia que imposibiliten el mantenimiento del sueño. Es más frecuente que un paciente con síndrome de piernas inquietas consulte por no poder iniciar el sueño que por las propias molestias tipo inquietud. A veces en las epilepsias, sobre todo del lóbulo frontal, cabe encontrar una frecuencia de crisis durante el sueño mayor de la esperada. Habitualmente las crisis nocturnas son poco expresivas clínicamente y el paciente no las percibe. Por ello, ante la queja de insomnio de mantenimiento en un paciente epiléptico, hay que valorar la indicación de vídeo-polisomnografía. Pesadillas muy angustiosas, propias de las últimas fases de sueño REM, podrían activar al paciente y que no volviese a dormir. Mencione aparte merecen los trastornos del ritmo circadiano tipo turnos laborales, con periodos de rotación breves que no permiten la adaptación del sueño, o los síndromes de retraso y adelanto de fase, que podrían confundirse con insomnio. El síndrome de retraso de fase es propio de los jóvenes y consiste en un retraso de las horas de ir a dormir y, por ende, de levantarse. El problema sobreviene cuando la persona ha de madrugar por motivos académicos o laborales y queda corta de sueño. No debe confundirse con el insomnio de conciliación y el tratamiento va encaminado a la sincronización con melatonina (MTN) y terapia lumínica. El síndrome de adelanto de fase es propio de los ancianos, que quieren

meterse en la cama muy temprano, hacia las 20.00 h, y que a las 4.00 h ya estarían saciados de sueño; no debe confundirse con un despertar precoz.

Entre las enfermedades psiquiátricas, los trastornos de ansiedad suelen motivar dificultad para iniciar el sueño. Por ejemplo, dentro de estos, no es raro que el trastorno obsesivo-compulsivo se asocie con conductas ritualistas, como dejar la casa ordenada o rezar innumerables padrenuestros, que dificultan conciliar el sueño. Por su parte, los trastornos depresivos motivan insomnios de fragmentación, sobre todo de la segunda mitad de la noche, y/o despertar precoz. Este último subtipo de insomnio no respondería a los hipnóticos convencionales y podría beneficiarse de la instauración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros antidepresivos con un fin eutimizante. Por ello es crucial detenerse a valorar el momento de la aparición del insomnio y profundizar en sus posibles causas para tratarlo adecuadamente. La otra vertiente de los trastornos del estado anímico, la fase maníaca, se presentaría con una importante carestía de sueño fruto de la actividad mental. Aquellas personas sometidas a un gran impacto emocional, como una catástrofe natural, podrían desarrollar un síndrome de estrés postraumático en el que los episodios de *flashback* y las pesadillas serían actores necesarios para el diagnóstico, pero que suelen acompañarse de insomnio de fragmentación. Al preguntar por fármacos y/o sustancias estimulantes –muchas de ellas motivo de abuso y/o dependencia– hay que considerar necesariamente el alcohol, el tabaco, el café y el té, pero también los derivados anfetamínicos del trastorno por déficit de atención, los diuréticos tomados cerca del sueño, las hormonas tiroideas, los esteroides por su potencial efecto euforizante, los antidepresivos tipo inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) o bupropión, que en algunos casos pueden interferir con el inicio del sueño por su potencial estimulante, y los hipnóticos de vida media ($T_{1/2}$) corta o la supresión de hipnóticos, que podrían conllevar un efecto rebote que afectase al sueño.

En relación con los estudios tipo polisomnografía en el insomne, quedarían limitados a las siguientes situaciones: sospecha de otros trastornos del sueño, insomnios de fragmentación con múltiples despertares nocturnos, resistencia a los tratamientos y somnolencia diurna excesiva asociada al insomnio (la mayoría de los pacientes con insomnio están cansados o tienen dificultades para la concentración, pero no se duermen durante el día).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

La terapia cognitivo-conductual (TCC) tiene especial utilidad en los insomnios del inicio del sueño de larga duración⁴. Aquí se engloban una serie de técnicas psicoterapéuticas centradas en el sueño, que incluyen intervenciones psicológicas de tipo cognitivo y técnicas educativas, que informan al paciente acerca de la higiene del sueño, y técnicas de tipo conductual, como la restricción del tiempo en cama, el control de estímulos y las técnicas de relajación. Es necesario que dediquemos al paciente el tiempo oportuno para escuchar sus necesidades y explicarle las causas de su insomnio, y, con ello, podremos establecer una relación de confianza que se antoja esencial. Si el paciente entiende las causas de su insomnio, podremos prevenir las recaídas, pues es difícil modificar su personalidad. Para analizar cómo funciona la TCC es preciso acudir a la «teoría de las 3 P» de Spielman⁵, que trata de explicar la génesis del insomnio por la presencia de factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes. La predisposición vendría dada por unas características individuales genéticas, fisiológicas o psicológicas que harían al paciente más vulnerable al insomnio. Por ejemplo, aquellos sujetos con tendencia a la activación fisiológica y de personalidad ansiosa estarían más predispuestos a desarrollarlo. El acontecimiento precipitante podría ser una situación más o menos estresante, como unas oposiciones o perder a un ser querido. A partir de aquí empezarían a funcionar los factores perpetuantes que mantendrían el ciclo de insomnio, haciéndolo pasar de agudo a crónico, donde sería efectiva la TCC. Los factores perpetuantes empezarían por una disminución de la presión de sueño a la hora de dormir y la desincronización del reloj biológico. Los pacientes con insomnio tienden a permanecer mucho tiempo en cama tratando de forzar el sueño, algo que no es posible, y reducen la presión homeostática para iniciar el sueño. La desincronización del reloj biológico, que liga los ciclos luz-oscuridad con actividad-reposo, se producirá por una excesiva activación mental y/o somática y por evitar la necesaria luz ambiental matinal al retrasar la hora de levantarse. De manera concomitante se van desarrollando pensamientos negativos acerca del sueño, como por ejemplo ideas catastrofistas sobre las consecuencias del insomnio o pensar que este es consecuencia de una disfunción cerebral y que no se volverá a dormir bien nunca más. Además, aparecerá ansiedad anticipatoria, que motiva ir a la cama excesivamente nervioso. Con el tiempo se irán estableciendo comportamientos erróneos como el uso de radio, TV, libros o dispositivos electrónicos en la cama. En definitiva, se aprende a no asociar

cama y dormitorio con descanso y sueño, sino con activación y ansiedad.

Una de las técnicas más señaladas de la TCC⁴⁻⁷ es el control de estímulos, que busca virar el condicionamiento erróneo de la cama y el dormitorio percibidos como estímulos hacia la relajación y el sueño. Se pide al paciente que se vaya a dormir tan solo cuando esté muy somnoliento. Si no consigue conciliar el sueño en un tiempo pactado con el terapeuta, que suele ser de unos 10-15 min, ha de salir del dormitorio para retornar en cuanto le vuelva a entrar sueño. Además, no debe realizar actividades distintas a dormir en la habitación y ha de mantener horarios regulares de sueño, levantándose todos los días a la misma hora con independencia de lo dormido y evitando las siestas. Otra posibilidad es la restricción del sueño. Para ello se pide al paciente que elabore un diario de sueño las dos semanas previas y se pacta una restricción del tiempo que el paciente pasa en la cama. Se busca aumentar la presión de sueño y reducir así su latencia de inicio al provocar cierta privación, y aumentar la eficiencia del sueño, es decir, que el paciente pase durmiendo la mayoría del tiempo que está en la cama. Si, por ejemplo, el paciente refirió en su diario haber dormido 5 h, este será el tiempo máximo a permanecer en la cama de inicio. Si su hora de levantarse son las 7.00 h, no debería ir a dormir antes de las 2.00 h. Este tiempo se alargará progresivamente a medida que aumente la eficiencia del sueño por encima del 85%. Determinados ejercicios de relajación, por ejemplo respiratorios, podrían reducir la activación mental y/o somática de los insomnes. La terapia cognitiva se encamina hacia una reestructuración psicoterapéutica mediante el ofrecimiento de ideas alternativas a las creencias y pensamientos erróneos que tienen los pacientes insomnes y que aumentan su preocupación y ansiedad. Si, por ejemplo, el paciente piensa que lo estándar y saludable es dormir 8 h y no conseguir nunca ese objetivo le genera ansiedad, habrá que hacerle ver que la necesidad de sueño varía mucho de unas personas a otras. Aquí también se encuadra la «preocupación constructiva». Muchos insomnes refieren que los problemas del día les asaltan al irse a la cama y no pueden parar de darles vueltas. Una posible opción es indicar al paciente que anote sus problemas en una libreta, junto con la solución que se le ocurra en ese momento, para luego cerrarla hasta el día siguiente. Se cree que así habrá reflexionado sobre ellos y no tendrá que seguir rumiándolos. Por último, está todo el decálogo de las buenas medidas de higiene del sueño⁸ que, aunque se considera una intervención fundamental e imprescindible, no ha demostrado por sí sola su utilidad.

El problema de la TCC es que exige tiempo y profesionales entrenados. Una posible solución podría

ser su aplicación en terapias grupales de 6-8 sesiones. Otro de los inconvenientes es la necesidad de implicación y motivación por parte del paciente, contrariamente al papel pasivo del modelo médico tradicional. Si lo conseguimos, sería algo superior al tratamiento farmacológico por mantener los beneficios en el tiempo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL INSOMNIO

Los fármacos podrían usarse en el insomnio de corta duración o como apoyo del tratamiento no farmacológico, procurando siempre evitar la cronicidad y la dependencia. A la hora de elegir un hipnótico deben tenerse en cuenta dos nociones fundamentales: por un lado, que aumente el funcionamiento diurno, parámetro cada vez más relevante al evaluar la eficacia de los hipnóticos, y, por otro, la valoración de la relación beneficio/riesgo medida por eficacia, desarrollo de tolerancia, síndrome de retirada, reacciones adversas e idiosincrasia del paciente. El principio del tratamiento farmacológico del insomnio se basa en la modulación del distinto juego de neurotransmisores que mantienen la vigilia (noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina e histamina) y promueven el sueño (ácido γ -aminobutírico [GABA], adenosina y MTN).

Antihistamínicos

Su eficacia es modesta al bloquear un único sistema. En España están aprobados como hipnóticos doxilamina y difenhidramina, que no precisan prescripción médica. El desarrollo de tolerancia suele ser rápido, aumentan el apetito y el peso, y deberían evitarse en ancianos por sus potenciales efectos anticolinérgicos (delirios, efectos cognitivos, prolongación del intervalo QT, retención urinaria y estreñimiento).

Benzodiacepinas y análogos Z

El sistema gabaérgico, comandado por el GABA y su receptor GABA-A del canal del cloruro, es el sistema neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central. El propio canal dispondrá de receptores para las benzodiacepinas (BZD), sus análogos Z, los barbitúricos y el alcohol. Todas estas sustancias potencian la acción inhibitoria del GABA, que es liberado por el núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo y puede iniciar el sueño al inhibir a las neuronas aminérgicas del tronco encefálico, responsables de la activación y vigilia.

Es importante saber que las BZD aprobadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) –triazolam, midazolam, brotizolam, lorazepam, lormetazepam, loprazolam, flurazepam y quazepam– lo están para una duración no superior a cuatro semanas. Hay que tenerlo muy en cuenta con el objetivo de evitar la dependencia y el abuso, por desgracia tan habituales en nuestro medio. De lo contrario, la rápida tolerancia lleva a que el paciente necesite dosis cada vez mayores para conseguir el mismo efecto, hasta llegar a un límite en que ya no es posible seguir subiendo. El paciente queda aquí atrapado, pues la retirada genera un importante rebote, de modo que esta debe ser muy gradual. Hay que considerar que las BZD alteran la estructura del sueño al reducir las fases de sueño REM –relacionado con la consolidación de la memoria– y de sueño profundo –estimado como el más reparador–. Además, muchas de ellas tienen $T_{1/2}$ muy prolongadas (por ejemplo, flurazepam 51-100 h y quazepam 25-41 h) y no siempre respetan la alerta matutina. Por otro lado, hay que contar que, por su efecto de relajación muscular, pueden agravar la ERGE, un SAOS o una EPOC, o generar neumonías aspirativas y caídas con el consiguiente riesgo de fracturas de cadera. Está de sobra documentado que, a corto plazo, tienen efectos sobre la conducción de vehículos, la cognición y el deterioro de la memoria, mientras que a largo plazo hay grandes series que han relacionado su consumo con el riesgo de desarrollar demencias⁸ y con la mortalidad general y por cáncer⁹.

Los análogos Z tipo zolpidem tienen una $T_{1/2}$ corta (2-5 h), pero pueden provocar despertares y comportamientos complejos, como sonambulismo y alucinaciones, así como efecto rebote al ceder su acción.

Por todo lo expresado, la AEMPS recomienda el uso de este grupo solamente cuando sea imprescindible, a la mínima dosis posible y durante no más de cuatro semanas. Finalmente, por la relación riesgo/beneficio y la posibilidad de dependencia, no se justificaría su uso en ancianos.

Melatonina de liberación prolongada

La MTN es una neurohormona producida por la glándula pineal durante la noche. Desempeña una importante función en la regulación de los ritmos biológicos, pues opera el cambio de la vigilia al sueño, sobre todo a través de los receptores MT1 y MT2 que posee nuestro reloj biológico: el núcleo supraquiasmático. Además de esta función de sincronización circadiana, es capaz de facilitar directamente el sueño. La producción de MTN fisiológica disminuye con la edad, por lo que parece tener sentido el reponerla. En España existe un

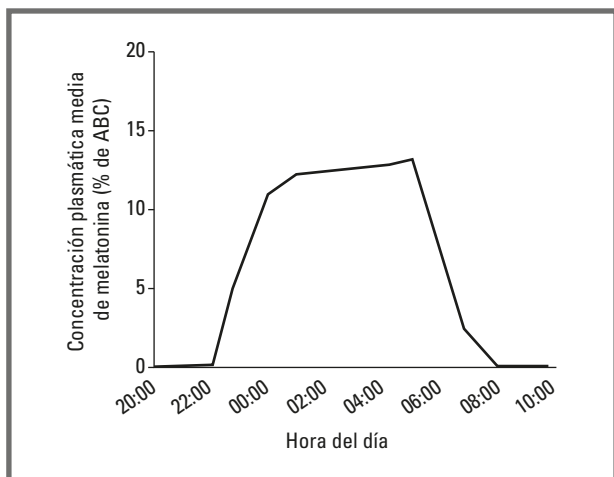


FIGURA 1. Curva de concentración plasmática de melatonina endógena. ABC: área bajo la curva. (Adaptado de *European Public Assessment Reports (EPAR) for human medicines*¹⁸).

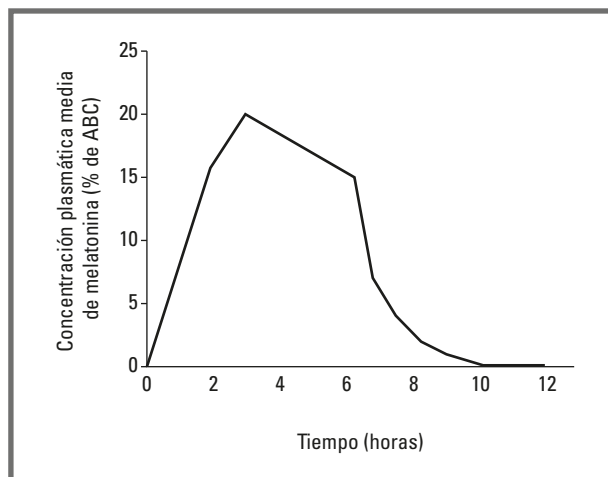


FIGURA 2. Curva de concentración plasmática de melatonina de liberación prolongada 2 mg. ABC: área bajo la curva. (Adaptado de *European Public Assessment Reports (EPAR) for human medicines*¹⁸).

medicamento autorizado por procedimiento europeo centralizado cuyo principio activo es MTN a una dosis de 2 mg. Por ello, la AEMPS emitió una alerta calificando como medicamentos ilegales todas aquellas MTN que superasen dicha dosis y se continuasen comercializando como complementos alimenticios. Un estudio español analizó 17 compuestos comercializados como complemento alimenticio a dosis de 1 a 1,95 mg/unidad: 11 mostraron dosis inferiores al 1-15% de lo declarado en la etiqueta y 4, al 20-60%. Además, se alertó de la imposibilidad de garantizar una homogeneidad de la dosis –incluso con la misma marca– al no poderse asegurar aspectos como la estabilidad de los nutrientes y las condiciones y tiempo de almacenado. Otro aviso del mismo estudio versó acerca de la presencia de impurezas o contaminantes no declarados y potencialmente perjudiciales¹⁰. En consecuencia, no se justifica el uso actual de los complementos alimenticios en detrimento del fármaco, al no estar sujetos a los controles de producción que avalen su eficacia y seguridad.

La MTN de 2 mg comercializada en España es una MLP que imita el modelo endógeno de secreción (Figs. 1 y 2). Las MTN de liberación inmediata producen un pico plasmático inicial que podría desensibilizar, internalizar y prolongar el tiempo de recuperación de los receptores, que no estarían funcionales a la siguiente noche, con la consecuente reducción de la eficacia. Existen estudios clínicos de MLP que avalan su eficacia al mejorar el tiempo de latencia del inicio del sueño y la calidad del sueño y de vida en mayores de 55 años. Por ello, la AEMPS concedió la aprobación para su uso en el insomnio en este grupo de edad durante un

máximo de 13 semanas. No obstante, existe un estudio doble ciego de seis meses de duración, que se prolongó en abierto hasta los 12 meses, realizado en 791 pacientes con insomnio primario, en el que se mantuvieron estas mejoras sin que aparecieran signos de tolerancia ni síntomas de rebote o de abstinencia tras la interrupción del tratamiento¹¹. Además, la MLP no altera la estructura del sueño, por lo que mejora el estado de alerta y el rendimiento psicomotor matinal. Tampoco afecta a la conducción de vehículos en comparación con el placebo, ni aumenta la inestabilidad postural que se observa con zolpidem¹². Otro beneficio es que favorece la retirada de los hipnóticos tradicionales, hecho que ocurrió en el 77% de casos de un estudio de farmacovigilancia, con una baja tasa de efecto rebote tras retirar después la MLP (3,2%)¹³. Difícilmente se presentan efectos adversos con la MLP, y estos son leves, como cefaleas o aumento del contenido onírico. Según estos argumentos, y considerando la relación beneficio/riesgo en pacientes con edad > 55 años, la MLP 2 mg debería constituir el primer escalón en el tratamiento del insomnio. Esta recomendación se ha refrendado por diferentes organismos, asociaciones y consensos, como la Guía de Insomnio de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (2015)¹⁴, las Pautas de Actuación y Seguimiento del Ministerio de Sanidad (2016)¹⁵ y, previamente, la *British Medical Association* (2010)¹⁶ y las Autoridades Portuguesas (2012)¹⁷.

Otros fármacos empleados en el insomnio

Existen fármacos que bloquean al mismo tiempo receptores histaminérgicos, serotoninérgicos y

adrenérgicos, hecho que acrecienta su potencia hipnótica. Así, trazodona, que tiene indicación en estados mixtos de depresión y ansiedad con o sin insomnio secundario, se usa como hipnótico a dosis bajas (25-100 mg). Presenta un efecto anti-histamínico y bloquea los receptores 5-HT 2A y α 1-adrenérgicos. Puede inducir rápida tolerancia y sedación. Otra opción es mirtazapina, que puede usarse en la depresión con insomnio. Bloquea los receptores H1, 5-HT 2A y 5-HT 2C, pero a dosis antidepressivas poseería estimulación noradrenérgica, por lo que debería usarse a dosis bajas (7,5-15 mg). Por su prolongada $T_{1/2}$ (20-40 h) podría inducir sedación diurna. Entre los antidepressivos tricíclicos destaca amitriptilina, que, a dosis bajas (10-25 mg), podría ser útil en la dificultad para el inicio del sueño acompañada de síntomas de somatización de ansiedad, cefalea tensional y mareo psicofisiológico. Mirtazapina y amitriptilina, en este orden, tienen el problema añadido de la apetencia por alimentos hidrocarbonados y el aumento de peso. Los fármacos antipsicóticos, especialmente quetiapina, olanzapina y risperidona, se prescriben fuera de ficha técnica para inducir y mantener el sueño. Pueden aumentar el peso y generar síndromes extrapiramidales. A veces tienen indicación en insomnios muy resistentes a otros fármacos, como el insomnio paradójico (nula estimación o percepción del tiempo de sueño) o los asociados a enfermedades degenerativas tipo Alzheimer o, con las debidas precauciones, a la demencia con cuerpos de Lewy, más si median cuadros confusionales o alucinatorios.

CONCLUSIONES

Las claves diagnósticas del insomnio son dos: considerarlo un problema de 24 h y establecer bien su momento de aparición. La dificultad para iniciar el sueño es más propia de los trastornos de ansiedad, y su manejo debería tener como fin último la reeducación del paciente en el dormir, apoyándonos sobre todo en medidas no farmacológicas. Los insomnios de mantenimiento (en ocasiones con indicación de polisomnografía) y de despertar precoz serían más propios de los trastornos depresivos y

se beneficiarían del tratamiento con antidepressivos con un fin eutimizante.

Los fármacos hipnóticos deberían reservarse cuando se requiera rapidez de acción, cuando el insomnio sea grave o cuando induzca una significativa disfunción en el paciente. Uno de los principales parámetros al seleccionar un fármaco debe ser la mejoría de la funcionalidad diurna sin detrimento de la salud individual o social, hecho que por desgracia no ocurre con los más empleados. Si los fármacos son necesarios, deben tomarse a la menor dosis posible y por periodos de tiempo cortos o intermitentes. La MLP de 2 mg parece disponer de una relación beneficio/riesgo más ventajosa en su indicación en el insomnio de pacientes mayores de 55 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97-111.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3.^a ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.^a ed. (DSM-5). Arlington (VA), Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics.* 2012;9(4):717-27.
- Ebben MR, Spielman AJ. Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med.* 2009;32(3):244-54.
- Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep.* 2006;29(11):1398-414.
- Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep.* 2006;29(11):1415-9.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205.
- Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ.* 2014;348:g1996.
- Cerezo AB, Leal A, Alvarez-Fernández MA, Hornedo-Ortega R, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *J Food Compos Anal.* 2016;45:80-6.
- Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014;9:947-61.
- Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):163-71.
- Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(1):36-42.
- López Trigo JA, González P, Merino M, et al. Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatria: Insomnio. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 2015.
- Romero Santo-Tomás O, et al. Pautas de Actuación y Seguimiento: Insomnio. Organización Médica Colegial, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1577-601.
- Moura FH. Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insônia. Departamento da Qualidade na Saúde, Ministério de Saúde. 2012.
- EPAR, Assessment report for Circadin®. Procedure No. EMEA/H/C/695.