Medscape EDUCATION

Optimización del tratamiento del insomnio en adultos mayores

Con el apoyo de una beca educativa independiente de Idorsia

www.medscape.org/interview/insomnia-elderly-spanish

Público al que va dirigida

Esta actividad está dirigida a médicos de atención primaria, psiquiatras, neurólogos, personal de enfermería y personal de enfermería facultativo.

Declaración del objetivo

El objetivo de esta actividad es que los participantes puedan individualizar mejor el tratamiento del insomnio en los pacientes de edad avanzada.

Objetivos del aprendizaje

Al finalizar esta actividad, los participantes:

Habrán incrementado su conocimiento sobre

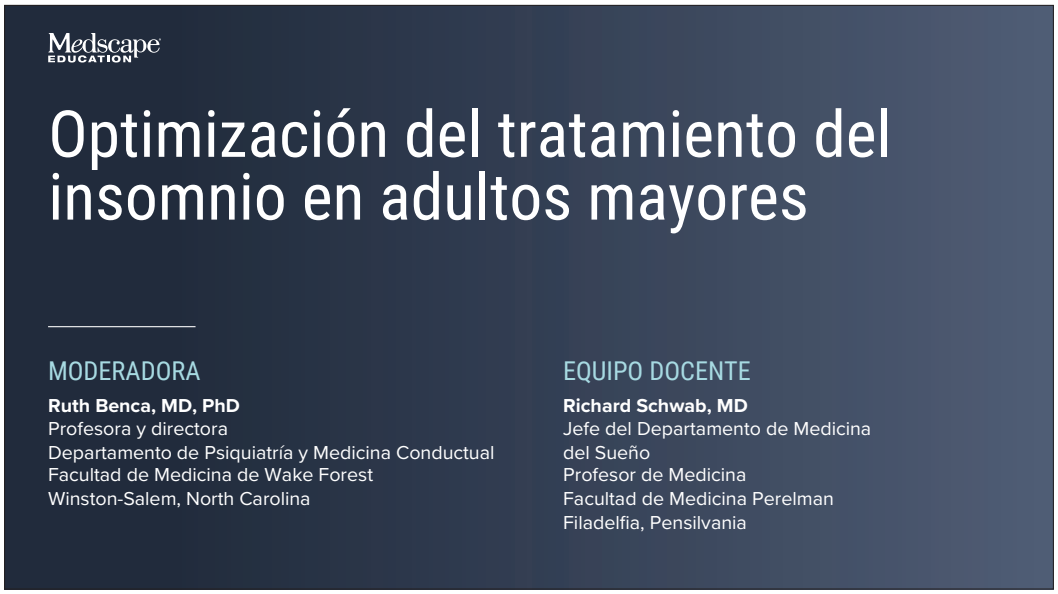
- El efecto del envejecimiento en el sueño

Tendrán una mayor competencia relacionada con

- La selección de un enfoque de tratamiento óptimo para pacientes de edad avanzada con insomnio

Ruth Benca, MD, PhD
Profesora y directora
Departamento de Psiquiatría y Medicina Conductual
Facultad de Medicina de Wake Forest
Winston-Salem, North Carolina

Richard Schwab, MD
Jefe del Departamento de Medicina del Sueño
Profesor de Medicina
Facultad de Medicina Perelman
Filadelfia, Pensilvania



Ruth Benca, MD, PhD: Hola, soy la Dra. Ruth Benca, profesora y directora del departamento de psiquiatría y medicina conductual de la Facultad de Medicina Wake Forest en Winston-Salem, Carolina del Norte. Bienvenido a este programa titulado "Optimización del tratamiento del insomnio en pacientes de edad avanzada". Hoy me acompaña el Dr. Richard Schwab, quien es jefe del departamento de medicina del sueño en la Facultad de Medicina Perelman en Filadelfia, Pensilvania. Bienvenido Dr. Schwab.

Richard Schwab, MD: Gracias. Bienvenidos.

Introducción

- Alrededor de 50% de los adultos mayores se quejan de dificultad para iniciar o mantener el sueño
- La prevalencia del insomnio es mayor en las personas mayores en comparación con las más jóvenes
- La prevalencia de los síntomas del insomnio varía de 30% a casi 50% en los adultos mayores
  - La prevalencia del trastorno de insomnio varía de 12% a 20%

Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

Dra. Benca: Para comenzar, creo que es importante repasar algunas de las estadísticas sobre los problemas de sueño en personas mayores. Es realmente uno de los problemas más comunes que encontramos en la práctica clínica. Y hay estimaciones de que hasta la mitad de las personas mayores se quejarán de problemas para conciliar el sueño o permanecer dormidas. Por supuesto, sabemos que la prevalencia del insomnio es mayor en las personas mayores que en las más jóvenes y, en particular, en aquellas con múltiples problemas médicos.

Por lo tanto, la prevalencia de los síntomas de insomnio en las personas de edad avanzada, dependiendo del estudio que se lea, podría ser de 30% a 50%. Pero la prevalencia del trastorno de insomnio es un poco más baja, aunque sigue siendo bastante alta, en algún lugar entre 12% y 20%.

Introducción

- El trastorno del insomnio se define como
  - Dificultad para quedarse dormido, mantenerse dormido o despertar antes de lo deseado
  - Da como resultado un funcionamiento diurno deficiente
  - Ocurre al menos 3 veces por semana durante al menos 3 meses

Patel D, et al. J Clin Sleep Med. 2018;14:1017-1024.

Y solo como una especie de revisión para todos, el trastorno de insomnio se define como dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer dormido o despertarse antes de lo deseado con insatisfacción sobre la calidad o la cantidad de sueño. Y, además, el problema del sueño debe dar como resultado alguna deficiencia en el funcionamiento diurno, como el estado de ánimo, la concentración, llevarse bien con otras personas, lo que sea. Y que estos síntomas deben ocurrir al menos 3 veces a la semana durante al menos 3 meses para que se consideren como un trastorno de insomnio.

Entonces, Richard, ¿por qué no nos cuenta un poco más sobre cómo cambia el sueño con la edad y cómo algunos de estos cambios en el sueño que ocurren con el envejecimiento pueden contribuir a los problemas clínicos que vemos?

Cambios en el sueño con la edad

- El envejecimiento se asocia con
  - Disminución de la capacidad para mantener el sueño, con aumento del número y prolongación de los despertares nocturnos
  - Reducción de la duración del sueño nocturno y del sueño profundo (sueño de onda lenta y sueño REM)
- Base de datos SIESTA
  - Los adultos sanos de 20 a 90 años sin problemas de sueño tuvieron una disminución en el tiempo total de sueño de aproximadamente 8 minutos por década para los hombres y 10 minutos por década para las mujeres
- Los ritmos circadianos se vuelven menos robustos con el envejecimiento
  - Se presenta como un avance en el tiempo circadiano, disminución de la amplitud circadiana y una capacidad reducida para adaptarse a los cambios en la fase de los ritmos circadianos
  - Puede ocurrir debido a una disminución progresiva en la función del núcleo supraquiasmático
- Cambio en la cantidad y el patrón de secreción de hormonas relacionadas con el sueño: disminución de la secreción nocturna de melatonina y TSH, y aumento de cortisol

REM, movimientos oculares rápidos; TSH, hormona estimulante de la tiroides.
Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

Dr. Schwab: Así que con el envejecimiento, disminuimos nuestro sueño. En particular, perdemos el sueño delta o la onda lenta de sueño, y también un poco de sueño de movimientos oculares rápidos (REM). También hay un aumento del despertar nocturno. Así que esa combinación no es buena para dormir. Existe la base de datos SIESTA, donde observaron a adultos sanos que no tenían ningún problema de sueño entre 20 y 90 años. Y en general, hubo una reducción en el sueño de aproximadamente 8 minutos por cada década para los hombres y 10 minutos por cada década para las mujeres. Y luego los ritmos circadianos también se vuelven anormales y menos robustos con el envejecimiento. Por lo general, hay un avance en el tiempo circadiano. Hay una disminución en la amplitud circadiana. Y en general, solo más dificultad para adaptarse a los cambios en los ritmos circadianos, como si vuela a Europa, se vuelve más desafiante. Hay una disminución progresiva en la función del núcleo supraquiasmático. Y luego también hay algunos cambios hormonales, por lo que disminuye la melatonina nocturna, la hormona estimulante de la tiroides y hay un aumento del cortisol.

Dra. Benca: Por lo tanto, parece que hay muchos otros factores que contribuyen a los problemas de sueño en los adultos mayores, de manera diferente de algunas de las causas de insomnio que vemos en las personas más jóvenes.

¿Cómo afecta la menopausia al sueño?

Trastornos del sueño[a]	Cambios en las hormonas reproductivas[b]	Sofocos y sudoración[b]
▪ Informado por 40% a 60% de mujeres menopáusicas ▪ El despertar nocturno es uno de los MBS	▪ Asociado con dificultad para conciliar el sueño y permanecer dormido ▪ Disminuyen los niveles de estradiol ▪ Aumentan los niveles de FSH	▪ Se asocian sistemáticamente con una menor calidad del sueño autoinformada e insomnio crónico

FSH, hormona foliculoestimulante; MBS, síntoma más molesto.
a. Baker FC, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:443-456; b. Li J, et al. Sleep Med Clin. 2018;13:1-11.

Entonces, en esa línea, ¿cómo afecta la menopausia al sueño? Porque sabemos que las mujeres, particularmente durante la transición menopáusica, tienen muchos problemas de sueño.

Dr. Schwab: Es correcto. Por lo tanto, las mujeres tienen muchos problemas con la menopausia. Y hay más despertares nocturnos a medida que pasan por la menopausia, estos pueden ser síntomas bastante molestos. Entre 40% y 60% de las mujeres menopáusicas se quejan de dificultad para dormir. Hay cambios durante la transición a la menopausia y posmenopáusica: los niveles de estradiol disminuyen, los niveles de FSH aumentan, hay cambios en las hormonas reproductivas, aumentan las quejas de dificultad para conciliar el sueño y permanecer dormido. Y tal vez los más problemáticos sean los sofocos y la sudoración. Y estos se asocian sistemáticamente con una mala calidad del sueño e insomnio crónico informados por la paciente. Por consiguiente, las mujeres durante la menopausia, ya sea antes, durante o después, tienen dificultades para dormir.

Cambios neurodegenerativos y el sueño

Disfunción del sueño
- Contribuye a la gravedad y progresión de la neurodegeneración
- Altamente prevalente y predictiva de afecciones neurodegenerativas

Trastornos del sueño y trastornos neurodegenerativos
- La ASO y el insomnio se asocian con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer
- Los pacientes con demencia tienen más trastornos del sueño y de los ritmos que los adultos mayores sin demencia

Privación e interrupción del sueño

Conduce a disfunciones en la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento

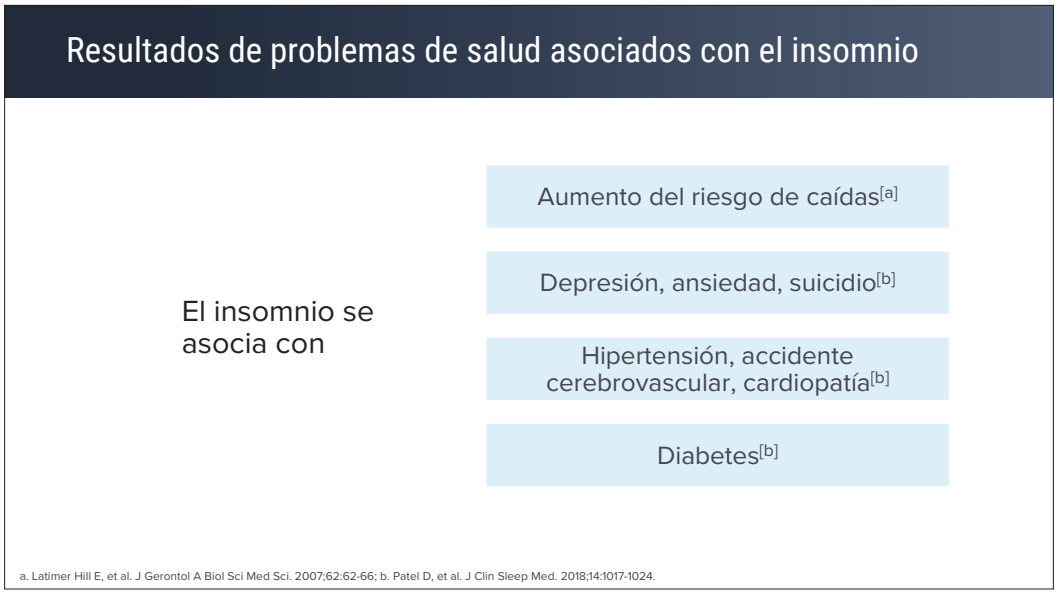
Sueño de ondas lentas

Importante para eliminar el amiloide y la tau, sustancias involucradas en la enfermedad de Alzheimer, del cerebro

OSA, apnea obstructiva del sueño.
Voysey ZJ, et al. Neurotherapeutics. 2021;18:202-216.

Ruth, ¿puede hablar sobre cómo las alteraciones y los trastornos del sueño están relacionados con el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia?

Dra. Benca: Esa es otra gran preocupación en estos días porque estamos empezando a reconocer la relación entre varios problemas del sueño y trastornos del sueño, y un mayor riesgo de demencia. Sabemos que las personas que tienen demencia, ya sea enfermedad de Alzheimer o demencia vascular u otras formas de demencia, tienen muchos problemas para dormir. Lo que también estamos empezando a reconocer ahora es que el insomnio es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer y es bastante específico para un mayor riesgo de Alzheimer frente a otros tipos de demencia. Y evidentemente ya nos ha hablado de los cambios de sueño que se producen con el envejecimiento normal, pero esos cambios son aún peores en las personas que tienen deterioro cognitivo leve o demencia, su sueño está aún más perturbado. Sus ritmos circadianos están más alterados que en los ancianos sin demencia. Por lo tanto, la evidencia realmente indica que la disfunción del sueño probablemente contribuye a la gravedad y la evolución de la neurodegeneración. Y también estamos empezando a entender un poco por qué es así, pues se sabe que el sueño, particularmente el sueño profundo de ondas lentas, es importante para eliminar el amiloide y la tau, que son sustancias implicadas en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.



Dr. Schwab: Ruth, ¿podría repasar los riesgos para la salud que conlleva el insomnio? Y hay una gran cantidad de ellos.

Dra. Benca: Lo primero y más importante es que las personas que tienen insomnio, particularmente los adultos mayores con insomnio, tienen un mayor riesgo de caerse. Por lo tanto, siempre nos preocupamos por dar a los pacientes pastillas para dormir que podrían hacerlos caer. Pero el insomnio en sí mismo es un factor de riesgo para las caídas. Al igual que en las personas más jóvenes, en los pacientes adultos mayores, el insomnio es un factor de riesgo para la depresión de nueva aparición o recurrente. Es un factor de riesgo para la ansiedad lo mismo que para el suicidio. Entonces, las personas que tienen insomnio tienen más pensamientos suicidas, más comportamientos suicidas y más suicidios consumados, lo cual es muy importante tener en cuenta justo ahora porque tenemos una epidemia de suicidio en este momento en este país. Y finalmente, el insomnio crónico en adultos, en general, ha demostrado ser un factor de riesgo para hipertensión, accidente cerebrovascular, cardiopatía y diabetes. Y en los adultos mayores, el insomnio es un factor de riesgo importante para una muerte más temprana. Así que en realidad es un problema potencialmente serio.

Entonces Richard, dado lo problemático que es el insomnio en los adultos mayores y algunos de los riesgos para la salud realmente significativos que conlleva. ¿Cómo debemos abordar el tratamiento del insomnio en nuestros pacientes de edad avanzada?

Tratamiento no farmacológico

El ACP recomienda el tratamiento no farmacológico como tratamiento de primera línea para el insomnio crónico: CBT-I y BBT-I[a]

Individualización de la farmacoterapia[b]

Factores relacionados con los medicamentos
- MOA
- Semivida
- Efectos residuales
- EA

Factores relacionados con los pacientes
- La PK cambia con la edad
- Comorbilidades
- Medicamentos

Factores relacionados con el insomnio
- Duración
- Tiempo: inicio y mantenimiento del sueño

ACP, American College of Physicians (Colegio Estadounidense de Médicos); EA, evento adverso; BBT-I, terapia conductual breve para el insomnio; CBT-I: terapia cognitivo conductual para el insomnio.; MOA, mecanismo de acción;
PK, farmacocinética.
a. Qaseem A, et al. Ann Intern Med. 2016;165:125-133; b. Abad VC, et al. Drugs Aging. 2018;35:791-817.

Dr. Schwab: *El American College of Physicians* recomienda el tratamiento no farmacológico como el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico. Así que sin farmacoterapia, sino tratamiento cognitivo-conductual o terapia breve. Y puede hacerlo a través de Internet, puede ver un terapeuta. Pero el tratamiento primario debe ser el tratamiento cognitivo-conductual. Y si eso no funciona, entonces se puede pensar en la farmacoterapia. Y hay que prestar atención a muchos factores. Es decir, hay factores relacionados con los medicamentos, por lo que el mecanismo de acción, la vida media, los efectos residuales, los efectos adversos, todos son relevantes aquí. Estos son tipos de factores relacionados con los medicamentos. Pero luego están los factores relacionados con el paciente. Entonces, ¿qué edad tiene el paciente o tiene una enfermedad concomitante? ¿Tiene insuficiencia renal, qué medicamentos toma, interactúan? Luego están los factores relacionados con el insomnio. ¿Es insomnio de inicio del sueño, es insomnio de mantenimiento del sueño, cuánto dura el insomnio, el momento de la medicación? Así que todos estos son factores importantes.

Equipo de expertos
Dra. Benca

"Creo que muchas personas cometen el error de pensar que simplemente dar instrucciones de higiene del sueño al paciente va a solucionar su insomnio"

"Si bien es un punto de partida importante, la **terapia cognitiva-conductual realmente va mucho más allá de** eso".

Dra. Benca: Sí, creo que esos son puntos muy importantes. Un par de cosas. Una vez más, la terapia cognitivo-conductual no es la higiene del sueño. Y creo que muchas personas cometen el error de pensar que simplemente dar instrucciones de higiene del sueño al paciente va a solucionar su insomnio. Si bien es un punto de partida muy importante, la psicoterapia cognitivo-conductual realmente va mucho más allá de eso.

Criterios de Beers de la AGS: Uso de medicamentos potencialmente inadecuados para el tratamiento del insomnio en adultos mayores

Medicamento	Motivo de justificación
Benzodiazepinas*[a]	▪ Aumento de la sensibilidad a las benzodiazepinas y reducción del metabolismo de fármacos de acción prolongada ▪ Todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y MVA
Fármacos no benzodiazepínicos, hipnóticos agonistas de los receptores de las benzodiazepinas*[a]	▪ Los BZRA tienen EA similares a los de las benzodiazepinas (p. ej., delirio, caídas y fracturas); mayor cantidad de visitas a los SE/hospitalizaciones; MVA; mejora mínima de la latencia para el sueño y la duración del sueño
Eszopiclona, zaleplón y zolpidem[b]	▪ Se agregó un recuadro de advertencia a la información de prescripción con respecto a posibles comportamientos de sueño complejos ▪ Sonambulismo, conducir dormido y participación en otras actividades sin estar completamente despierto
Medicamentos OTC, antihistamínicos de primera generación (difenhidramina o doxilamina)*[a]	▪ Gran actividad anticolinérgica: la depuración se reduce con la edad avanzada, y aparece tolerancia cuando se usa como hipnótico ▪ Riesgo de confusión, boca seca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos o toxicidad

AGS, American Geriatric Society (Sociedad Estadounidense de Geriatría); BZRA, agonistas de los receptores de benzodiazepinas. (benzodiazepine receptor agonist); SE, servicio de urgencias; MVA, accidente en vehículos motorizados; OTC, medicamentos de venta libre.
*Recommendation: avoid; Quality of evidence: moderate; Strength of recommendation: strong. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Se accedió el 4 de agosto de 2022. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia

Y ahora pensando en la farmacoterapia, díganos cuáles son nuestras opciones para los adultos mayores. Teniendo en cuenta las recomendaciones de los Criterios de Beers de la *American Geriatric Society* relacionadas con los hipnóticos.

Dr. Schwab: Sí, hay muchos problemas relacionados con los hipnóticos. Las benzodiazepinas: en los adultos mayores, hay una mayor sensibilidad y una disminución del metabolismo, por lo que no son excelentes. Creo que la mayoría de las personas que están escuchando esto ya saben que las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, riesgo de caídas, fracturas, accidentes automovilísticos. Así que las benzodiazepinas no son una gran opción.

Criterios de Beers de la AGS: Uso de medicamentos potencialmente inadecuados para el tratamiento del insomnio en adultos mayores

Medicamento	Motivo de justificación
Benzodiazepinas*[a]	▪ Aumento de la sensibilidad a las benzodiazepinas y reducción del metabolismo de fármacos de acción prolongada ▪ Todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y MVA
Fármacos no benzodiazepínicos, hipnóticos agonistas de los receptores de las benzodiazepinas*[a]	▪ Los BZRA producen EA similares a los de las benzodiazepinas (p. ej., delirio, caídas y fracturas); mayor cantidad de visitas a los SE/hospitalizaciones; MVA; mejora mínima de la latencia para el sueño y la duración del sueño
Eszopiclona, zaleplón y zolpidem[b]	▪ Se agregó un recuadro de advertencia a la información de prescripción con respecto a posibles comportamientos de sueño complejos ▪ Sonambulismo, conducir dormido y participación en otras actividades sin estar completamente despierto
Medicamentos OTC, antihistamínicos de primera generación (difenhidramina o doxilamina)*[a]	▪ Gran actividad anticolinérgica: la depuración se reduce con la edad avanzada, y se desarrolla tolerancia cuando se usa como hipnótico ▪ Riesgo de confusión, boca seca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos o toxicidad

AGS, American Geriatric Society (Sociedad Estadounidense de Geriatría); BZRA, agonistas de los receptores de benzodiazepinas. (benzodiazepine receptor agonist); SE, servicio de urgencias; MVA, accidente en vehículos motorizados; OTC, medicamentos de venta libre.
*Recommendation: avoid; Quality of evidence: moderate; Strength of recommendation: strong. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Se accedió el 4 de agosto de 2022. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia

Los fármacos no benzodiazepínicos también tienen problemas similares relacionados con las benzodiazepinas. Nuevamente, delirio, caídas, fracturas, aumento de las visitas a la sala de urgencias, hospitalizaciones, accidentes automovilísticos. Así que hay muchos problemas relacionados con el uso de ese tipo de medicamentos para el insomnio en los adultos mayores.

Criterios de Beers de la AGS: Uso de medicamentos potencialmente inadecuados para el tratamiento del insomnio en adultos mayores

Medicamento	Motivo de justificación
Benzodiazepinas*[a]	▪ Aumento de la sensibilidad a las benzodiazepinas y reducción del metabolismo de fármacos de acción prolongada ▪ Todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y MVA
Fármacos no benzodiazepínicos, hipnóticos agonistas de los receptores de las benzodiazepinas*[a]	▪ Los BZRA tienen EA similares a los de las benzodiazepinas (p. ej., delirio, caídas y fracturas); mayor cantidad de visitas a los SU/hospitalizaciones; MVA; mejora mínima de la latencia para el sueño y la duración del sueño
Eszopiclona, zaleplón y zolpidem[b]	▪ Se agregó un recuadro de advertencia a la información de prescripción con respecto a posibles comportamientos de sueño complejos ▪ Sonambulismo, conducir dormido y participación en otras actividades sin estar completamente despierto
Medicamentos OTC, antihistamínicos de primera generación (difenhidramina o doxilamina)*[a]	▪ Gran actividad anticolinérgica: la depuración se reduce con la edad avanzada, y aparece tolerancia cuando se usa como hipnótico ▪ Riesgo de confusión, boca seca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos o toxicidad

AGS, American Geriatric Society (Sociedad Estadounidense de Geriatría); BZRA, agonistas de los receptores de benzodiazepinas. (benzodiazepine receptor agonist); SU, servicio de urgencias; MVA, accidente en vehículos motorizados; OTC, medicamentos de venta libre.
*Recommendation: avoid; Quality of evidence: moderate; Strength of recommendation: strong. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Se accedió el 4 de agosto de 2022. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia

Y luego está el cuadro de advertencia de algunos de los medicamentos, que incluyen caminar dormido, conducir dormido, enviar mensajes de texto dormido, cocinar dormido, cosas que son simplemente extrañas que sucedan.

Dra. Benca: ¿Y esas cosas no ocurren solo en personas mayores?

Dr. Schwab: Eso sucede en todos, sí, y muchos de ellos son pacientes que toman múltiples medicamentos. Por lo general, los pacientes que solo toman hipnóticos, probablemente no lo verán. Pero en pacientes que tienen afecciones médicas subyacentes o que toman múltiples medicamentos, realmente debe preocuparse por estos comportamientos complejos del sueño. Y debe preguntar al respecto.

Criterios de Beers de la AGS: Uso de medicamentos potencialmente inadecuados para el tratamiento del insomnio en adultos mayores

Medicamento	Motivo de justificación
Benzodiazepinas*[a]	▪ Aumento de la sensibilidad a las benzodiazepinas y reducción del metabolismo de fármacos de acción prolongada ▪ Todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y MVA
Fármacos no benzodiazepínicos, hipnóticos agonistas de los receptores de las benzodiazepinas*[a]	▪ Los BZRA tienen EA similares a los de las benzodiazepinas (p. ej., delirio, caídas y fracturas); mayor cantidad de visitas a los SU/hospitalizaciones; MVA; mejora mínima de la latencia para el sueño y la duración del sueño
Eszopiclona, zaleplón y zolpidem[b]	▪ Se agregó un recuadro de advertencia a la información de prescripción con respecto a posibles comportamientos de sueño complejos ▪ Sonambulismo, conducir dormido y participación en otras actividades sin estar completamente despierto
Medicamentos OTC, antihistamínicos de primera generación (difenhidramina o doxilamina)*[a]	▪ Gran actividad anticolinérgica: la depuración se reduce con la edad avanzada, y aparece tolerancia cuando se usa como hipnótico ▪ Riesgo de confusión, boca seca, estreñimiento y otros efectos anticolinérgicos o toxicidad

AGS, American Geriatric Society (Sociedad Estadounidense de Geriatría); BZRA, agonistas de los receptores de benzodiazepinas. (benzodiazepine receptor agonist); SU, servicio de urgencias; MVA, accidente en vehículos motorizados; OTC, medicamentos de venta libre.
*Recommendation: avoid; Quality of evidence: moderate; Strength of recommendation: strong. a. 2019 AGS Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694. b. FDA. 2019. Se accedió el 4 de agosto de 2022. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia

Y luego, en lo que respecta a los medicamentos de venta libre, que es realmente una preocupación porque son fáciles de conseguir, no hay control. Y por lo general, son antihistamínicos y estos tienen gran actividad anticolinérgica. Hay una depuración reducida con la edad avanzada, hay tolerancia, estreñimiento, boca seca. Así que tampoco los recomendamos. Y el otro tema, no nos gusta el alcohol. El alcohol también perturba el sueño. Es una mala elección también.

Dra. Benca: Dados todos estos problemas con muchos de los populares medicamentos de venta libre y recetados, ¿qué tratamientos deberíamos considerar en los adultos mayores?

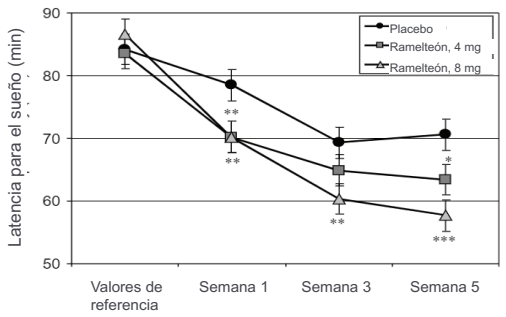
Ramelteón en adultos mayores

- Algunos de los primeros medicamentos probados en adultos mayores incluyen ramelteón, antagonista de receptores de melatonina[a]
  - Aborda el insomnio de inicio del sueño
  - Dosis típica: 8 mg 30 minutos antes de acostarse
- Ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo[a]
- Pacientes (≥ 65 años; N = 829) con insomnio crónico[b]
- Se administró ramelteón, 4 mg, ramelteón, 8 mg, o placebo por la noche durante 5 semanas[b]
- La eficacia en condiciones reales primaria fue la latencia del sueño en la semana 1; una eficacia en condiciones reales sostenida se examinó en las semanas 3 y 5[b]

a. Ramelteón [prospecto]. Aprobado en 2005. Revisado en diciembre de 2018; b. Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

Dr. Schwab: Sí, creo que es una gran pregunta. Y no creo que realmente tengamos una gran respuesta. Pero hay algunos de los que podemos hablar. El primero es el agonista del receptor de melatonina, ramelteón. Aborda principalmente el insomnio de inicio del sueño. La dosis típica es de 8 mg 30 minutos antes de acostarse. Es un medicamento relativamente seguro. Ha habido un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en hombres y mujeres mayores de 65 años. Hubo un número relativamente grande, 829 individuos con insomnio crónico. Y fue placebo frente a ramelteón, en dosis de 4 mg y 8 mg. Y se tomó todas las noches durante 5 semanas. Los criterios principales de valoración fueron la latencia del sueño en la semana 1 y luego una eficacia en condiciones reales sostenida examinada en las semanas 3 y 5.

Ramelteón en adultos mayores (cont.)



La incidencia de EA fue similar entre todos los grupos de tratamiento; la mayoría fueron leves o moderados

Comparaciones entre las dosis de ramelteón y placebo: *$P \leq 0{,}050$; **$P \leq 0{,}010$; ***$P \leq 0{,}001$.
Roth T, et al. Sleep Med. 2006;7:312-318.

Y entonces, ¿qué mostró? Bueno, ambas dosis de ramelteón produjeron reducciones estadísticamente significativas en la latencia del sueño frente al placebo. Hubo una latencia de sueño reducida en la tercera semana con ramelteón en dosis de 8 mg. Y en la semana cinco con ramelteón en dosis de 4 y 8 mg. Y realmente no hubo muchos efectos adversos y fueron bastante leves o moderados.

Dra. Benca: Por lo tanto, es un medicamento bastante seguro, pero en realidad solo para problemas de inicio del sueño. Entonces, ¿qué otras opciones tenemos?

Doxepina

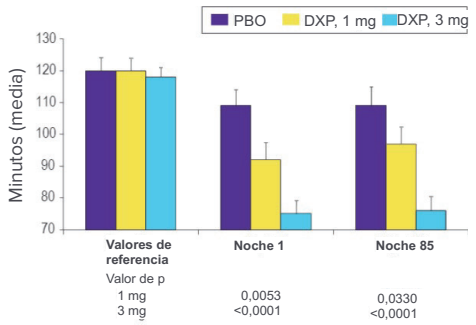
- Antagonista del receptor de histamina H1
  - La histamina es un neurotransmisor que promueve la vigilia
  - La doxepina aborda el insomnio de mantenimiento del sueño
  - Dosis de 3 a 6 mg aprobada para el insomnio
  - Es importante saber que las dosis más altas tienen efectos anticolinérgicos y pueden causar hipotensión ortostática

Doxepina [prospecto]. Aprobado en 1969. Modificado el 17 de marzo de 2010.

Dr. Schwab: Correcto. Entonces, ese era un medicamento seguro y es para el inicio del sueño. Por lo tanto, puede usar doxepina, que es un neurotransmisor que promueve la vigilia de la histamina. Esto es más utilizado, esto se utiliza para el mantenimiento del sueño. Por lo general, una dosis de 3 a 6 mg está aprobada para el insomnio. Hay que preocuparse en dosis más altas por los efectos anticolinérgicos.

Doxepina

- Ensayo aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo
- Aleatorizado a 12 semanas de tratamiento nocturno con doxepina 1 mg (n - 77), 3 mg (n = 82), o placebo (n = 81)
- Las tasas de interrupción fueron bajas y los perfiles de tolerabilidad fueron equivalentes en los 3 grupos de tratamiento
- Sin efectos residuales significativos al día siguiente



Krystal AD, et al. Sleep. 2010;33:1553-1561.

Una vez más, se realizó un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados a 12 semanas de tratamiento nocturno con anticolinérgicos en dosis de 1 mg, 3 mg o placebo. El anticolinérgico en dosis de 3 mg mostró mejoras en comparación con el placebo en la vigilia después del inicio del sueño para N1 como el criterio principal de valoración, el tiempo total de sueño, la eficiencia general del sueño, la eficiencia del sueño en el último cuarto de la noche y la eficiencia del sueño a la hora 8. Funcionó bastante bien. Las tasas de discontinuación fueron bajas. Los perfiles de tolerabilidad fueron equivalentes en los 3 grupos. Y no hubo muchos efectos al día siguiente, lo cual es realmente importante.

Dra. Benca: Así que la doxepina, por supuesto, es un antidepresivo, pero esta es una dosis diminuta y probablemente no va a hacer mucho por la depresión de nadie.

D**r. Schwab:** Correcto. No va a afectar su depresión. Es una dosis pequeña. No hay que pensar en ella como un antidepresivo, sino como un medicamento para el insomnio.

Ruth, ¿puede analizar cómo la inhibición de la orexina afecta el sueño y el uso de antagonistas duales del receptor de orexina (DORA) en adultos mayores?

Dra. Benca: Bien. Bueno, esta es la clase más nueva de medicamentos que han sido aprobados para tratar el insomnio. Y DORA, se refiere al antagonista dual de los receptores de orexina. La orexina es un neuropéptido muy importante para mantener la vigilia. Y la narcolepsia, el trastorno en el que los pacientes no pueden permanecer despiertos, es causado por una deficiencia de orexina. Así que la orexina es lo que les permite permanecer despiertos. No hay evidencia clara de que los niveles de orexina sean más altos en pacientes con insomnio. Aunque hay algunos informes de que tal vez podría aumentar un poco en los cerebros de las personas con enfermedad de Alzheimer. Todavía se necesitan más datos. Pero hay evidencia de que las personas que tienen insomnio están hiperexcitadas. En otras palabras, sus sistemas de vigilia no se inactivan, lo que interfiere en su capacidad para dormir. Por lo tanto, sabemos que para conciliar el sueño normalmente, la supresión del sistema promotor de la vigilia es realmente necesaria para que se produzca el inicio y el mantenimiento del sueño. Entonces, el objetivo del DORA es, veamos si podemos inactivar el sistema de vigilia y ¿eso le permitirá dormir?

Clase de medicamentos DORA
Farmacología

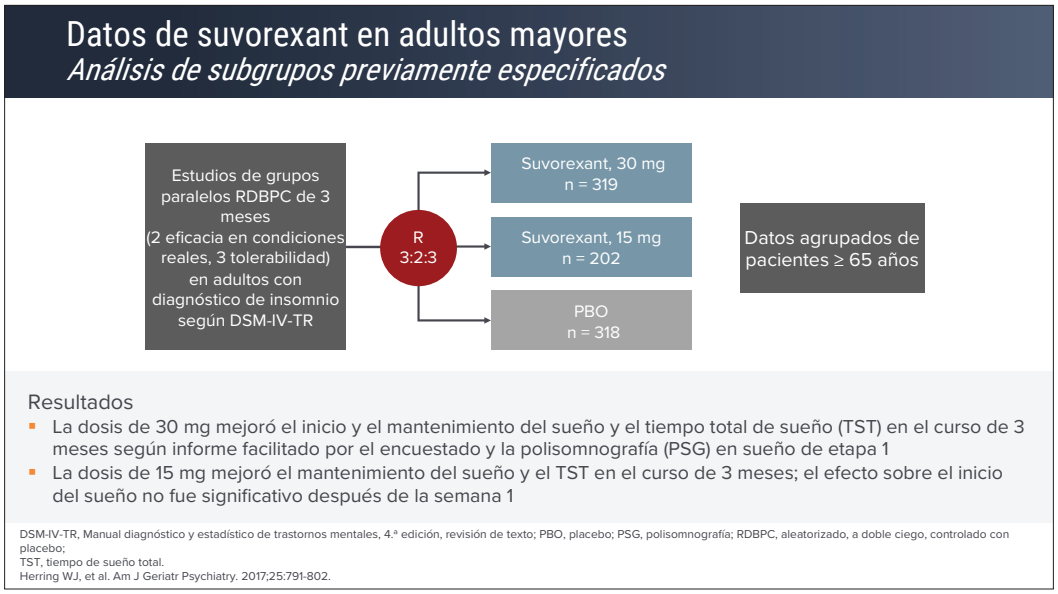
Nombre del DORA	Tipo	Receptores	$T_{máx}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Suvorexant[a]	DORA	OX_1R, OX_2R	2 (rango: 30 min-6 h)	**~15**
Lemborexant[b]	DORA	OX_1R, OX_2R	1-3	**17-19**
Daridorexant[c]	DORA	OX_1R, OX_2R	1-2	**~8**

DORA, antagonista dual de los receptores de orexina; $t_{1/2}$, semivida de eliminación; $T_{máx}$, tiempo de la concentración máxima en plasma.
a. Suvorexant [prospecto]. Aprobado en 2014. Revisado en agosto de 2014; b. Lemborexant [prospecto]. Aprobado en 2019. Revisado en marzo de 2022;
c. Berger B, et al. Clin Transl Sci. 2021;14:2132-2138.

- $t_{1/2}$ es una diferencia clave entre los DORA
- Daridorexant se diseñó con una breve $t_{1/2}$[c]

Actualmente, hay 3 DORA que han sido aprobados en Estados Unidos para tratar el insomnio. Y ellos son suvorexant, lemborexant, y el más reciente es daridorexant. Como se puede ver, tienen una semivida bastante más prolongada, por lo que son eficaces tanto para el inicio como para el mantenimiento del sueño.

Entonces, Richard, ¿puede contarnos un poco sobre algunos de los datos de los estudios de suvorexant y lemborexant, particularmente en adultos mayores o aquellos que tienen deterioro cognitivo?



Dr. Schwab: Se habían utilizado en pacientes con deterioro cognitivo y adultos mayores. Y el primer estudio fue sobre suvorexant. Y fue un análisis de subgrupos de 3 meses agrupados de datos de 2 estudios aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos. Y los participantes eran personas de edad avanzada y usaron suvorexant en dosis de 30 mg o 15 mg en comparación con placebo. Y los resultados fueron que la dosis de 30 mg de suvorexant mejoró el inicio y el mantenimiento del sueño y el tiempo total de sueño en el curso de 3 meses según el informe facilitado por el paciente. Y en la polisomnografía (PSG) al menos en términos de sueño de la etapa 1. Y la dosis de 15 mg mejoró el mantenimiento del sueño y el tiempo total de sueño a lo largo de 3 meses. Y el efecto de inicio del sueño no fue significativo después de la semana 1.

Datos de suvorexant en adultos mayores
Análisis de subgrupos previamente especificados (cont.)

- Los EA en adultos mayores no fueron diferentes del placebo, excepto por un aumento de la somnolencia al día siguiente con la dosis de 30 mg
- También se observó raramente parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas con la dosis de 30 mg
- No hubo informes de cataplejía.

Herring WJ, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2017;25:791-802.

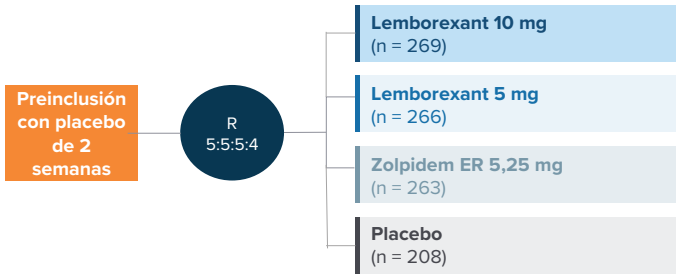
¿Hubo algún efecto adverso? Bueno, no fueron diferentes entre el placebo en términos de somnolencia al día siguiente con la dosis de 30 mg. Hubo algunos episodios raros de parálisis del sueño, alucinaciones hipnóticas, que son hallazgos en narcolépticos similares a los narcóticos en la dosis de 30 mg, pero no en la dosis más baja. Y no hubo ningún informe de cataplejía.

Dra. Benca: Y eso es solo un recordatorio de que estos son medicamentos que no deben usarse en personas con narcolepsia.

Dr. Schwab: Correcto.

Dra. Benca: Aunque puedan tener problemas para dormir.

Lemborexant en adultos mayores con insomnio
SUNRISE 1



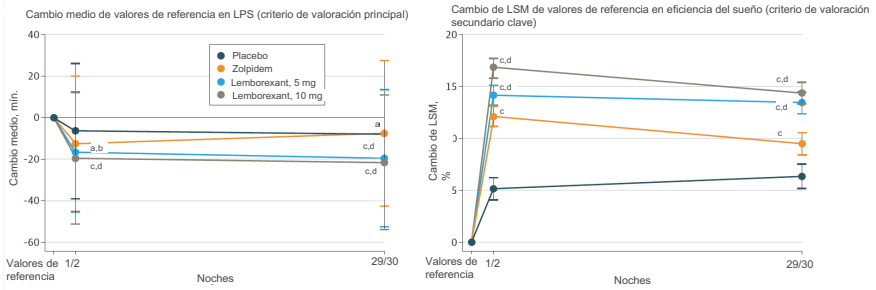
Población de estudio
- Edad de las mujeres ≥ 55 años
- Edad de los hombres ≥ 65 años
- Criterios DSM-5 para el insomnio
- WASO ≥ 60 min ≥ 3 noches/semana en las 4 semanas anteriores
- Puntuación ISI ≥ 13

Criterios de valoración del estudio
- **Principales**
  - Cambiar de valores de referencia en LPS para lemborexant frente a placebo
- **Secundarios**
  - SE, WASO, WASO2H y SOL

LPS, latencia para el sueño persistente; ISI, índice de gravedad del insomnio; SE: eficiencia del sueño; SOL, latencia del inicio del sueño; WASO, vigilia después de la conciliación del sueño, WASO2H, WASO en la segunda mitad de la noche.
Rosenberg R, et al. JAMA Netw Open. 2019;2:e1918254.

Dr. Schwab: Entonces, lemborexant, en términos de esos datos, hubo un estudio a doble ciego, controlado con placebo de más de 1000 pacientes mayores de 55 años. Y recibieron dosis de 5 o 10 mg de lemborexant en comparación con placebo. Y también lo compararon con zolpidem en dosis de 6,25 mg. Y así, los pacientes con insomnio se caracterizaron por tener problemas de mantenimiento del sueño, confirmados por la anamnesis, el diario del sueño y la PSG.

Se evaluó lemborexant en adultos mayores



[a]*P* < 0,01 frente a placebo; [b]*P* < 0,05 frente a zolpidem; [c]*P* < 0,001 frente a placebo; [d]*P* < 0,001 frente a zolpidem

- Ambas dosis de lemborexant y zolpidem redujeron significativamente la latencia del sueño y mejoraron la eficiencia del sueño a 1 mes en comparación con el diario del sueño y los datos de la PSG
- la reducción de WASO durante la segunda mitad de la noche fue significativamente mayor para ambas dosis de lemborexant en comparación con zolpidem

LSM, media cuadrática menor.
Rosenberg R, et al. JAMA Netw Open. 2019;2:e1918254.

Y ambas dosis de lemborexant, en comparación con zolpidem, redujeron significativamente la latencia del sueño y mejoraron la eficiencia del sueño a 1 mes en comparación con el diario del sueño y los datos de la PSG. Y hubo una reducción en la vigilia después del inicio del sueño durante la segunda mitad de la noche. Y eso fue mejor, fue mayor, esa reducción fue mayor para ambas dosis de lemborexant en comparación con zolpidem.

Efectos secundarios de lemborexant

- Evaluar lemborexant (5 mg y 10 mg) frente a tartrato de zolpidem ER 6,25 mg o placebo sobre la estabilidad postural y el desempeño cognitivo
- A 4 horas después de la dosis, empeoró el balanceo corporal para todos los tratamientos en comparación con placebo, pero empeoró significativamente para zolpidem comparado con ambas dosis de lemborexant
- Por la mañana, el balanceo corporal con zolpidem siguió siendo peor que con placebo, pero no se observaron diferencias en las dosis de lemborexant en comparación con placebo.
- En las pruebas de memoria y atención, no hubo diferencia con placebo en la mañana para ninguno de los tratamientos

Murphy P, et al. J Clin Sleep Med. 2020;16:765-773.

También observaron las dosis de 5 a 10 mg en cuanto a la estabilidad postural. Y esto es importante porque hay problemas por las caídas. Y hemos hablado de eso. No solo sobre el desempeño cognitivo, sino también sobre la estabilidad postural. Y lo que observaron a las 4 horas después de la dosis, es el balanceo corporal, que es sinónimo de riesgo potencial de caída, y fue mucho menor con lemborexant que con zolpidem. Y también, hubo mejoría en la memoria y la atención en comparación con el placebo por la mañana para cualquiera de los tratamientos.

Daridorexant
Estudio clínico en pacientes adultos mayores con insomnio

Objetivo

- Evaluar la eficacia en condiciones reales y la tolerabilidad de daridorexant en pacientes adultos mayores con insomnio moderado o grave

Diseño

- El análisis post-hoc en la subpoblación de adultos mayores de estudio de fase 3 (estudio a doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos)
- De 930 pacientes aleatorizados, n = 364 tenían ≥ 65 años
- Daridorexant, 25 mg (n = 121), daridorexant, 50 mg (n = 121) o PBO (n = 122)

Criterios de valoración

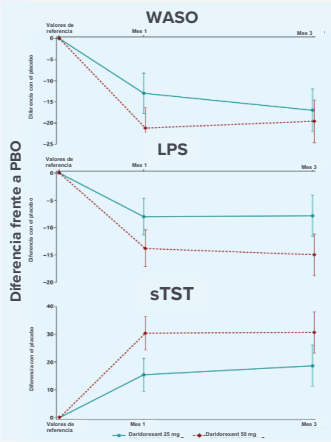
- Principales: WASO y LPS
- Secundarios: sTST (diario de sueño)
- Adicionales: Puntuación del dominio alerta/capacidad intelectual en el IDSIQ y puntuación total

IDSIQ, Cuestionario de síntomas y efectos del insomnio durante el día; sTST, tiempo de sueño total subjetivo.
Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

Por lo tanto, daridorexant fue aprobado recientemente, como ya saben. ¿Puede decirnos cómo se puede utilizar en los adultos mayores?

Dra. Benca: Sí. Esta es la aportación más reciente. Un análisis post-hoc en una subpoblación de adultos mayores, en un estudio de fase 3 de casi 400 pacientes que tenían una edad media de 70 años y tenían más de 65 años, en el que se analizaron los efectos de 25 mg y 50 mg de daridorexant frente a placebo. Los criterios de valoración principales fueron los minutos de vigilia después del inicio del sueño y la latencia al sueño persistente. Y un criterio de valoración secundario fue el tiempo total de sueño subjetivo. La otra cosa que se hizo en este estudio, que creo que es muy importante, es que se utilizó un cuestionario validado para evaluar la función diurna. Por lo tanto, no se trata solo de cuánto mejor durmieron las personas por la noche, sino de cómo funcionaron durante el día como resultado del tratamiento. Este fue el cuestionario de síntomas y efectos del insomnio durante el día (IDSIQ).

Daridorexant
Estudio clínico en pacientes adultos mayores con insomnio (cont.)



Daridorexant (25 mg y 50 mg) frente a placebo a los meses 1 y 3:

- WASO reducido (mejorado)
- LPS reducido (mejorado)
- sTST aumentado (mejorado)

Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

Y lo que encontraron en primer lugar, fue que ambas dosis de daridorexant mejoraron o disminuyeron el número de minutos despiertos después del inicio del sueño, disminuyeron la latencia al sueño persistente y aumentaron el tiempo total de sueño subjetivo de una manera dependiente de la dosis. Así que mejor con 50 mg que con 25 mg. Y también mejoraron el funcionamiento diurno.

Tolerabilidad de daridorexant

- Las frecuencias de TEAE fueron equivalentes en todos los grupos de tratamiento
- Los EA de interés especial se informaron en 2 participantes tratados con daridorexant
  - Somnolencia (leve, 25 mg)
  - Parálisis del sueño (leve, 50 mg)
- Las caídas fueron menos frecuentes en ambos grupos de tratamiento con daridorexant frente a placebo
- La fatiga fue más frecuente en ambos grupos tratados con daridorexant frente a placebo (la frecuencia no estuvo relacionada con la dosis)

TEAE, efecto adverso emergente durante el tratamiento.
Fietze I, et al. Sleep. 2021;44(Suppl 2):A138-A139.

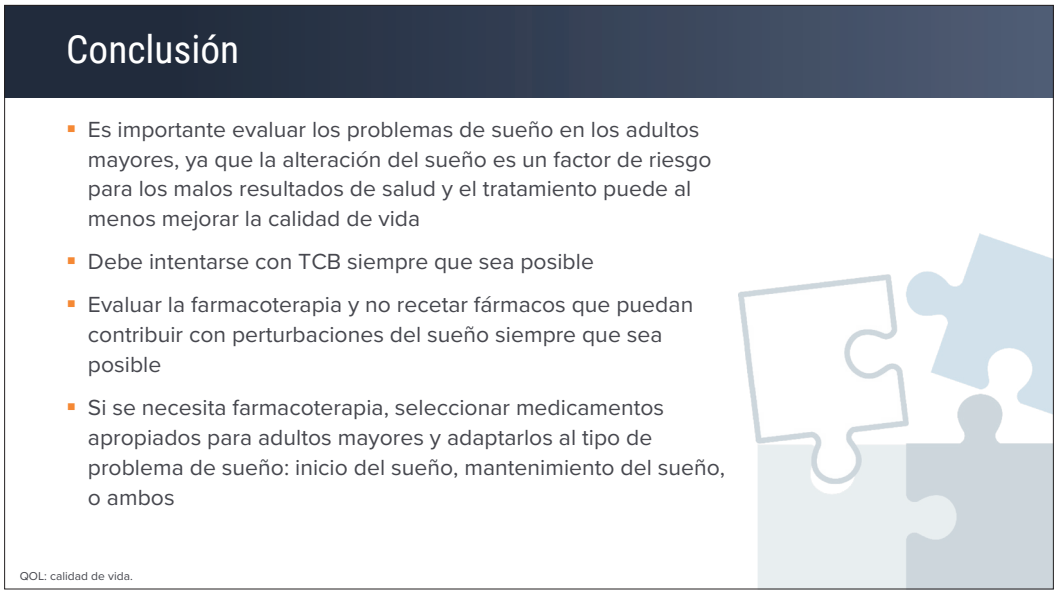
Los efectos secundarios emergentes del tratamiento o los efectos adversos fueron bastante equivalentes entre los grupos de tratamiento. Los efectos adversos de interés especial, hubo 2 participantes que informaron probablemente un efecto secundario que se debió directamente a daridorexant. Uno era somnolencia, pero que era leve, y otro paciente con parálisis leve del sueño. Una vez más, eso puede ser un efecto colateral de un DORA. Sin embargo, lo que fue muy interesante fue que las caídas fueron menos frecuentes en los grupos tratados con daridorexant que en el grupo tratado con placebo. Una vez más, llegar a ese problema es que el insomnio o el medicamento para dormir causa la caída. No es sorprendente que la fatiga fuera un poco más frecuente en los grupos asignados a tratamiento que en el grupo que recibió placebo.

Estudio de extensión de daridorexant
eficacia en condiciones reales/tolerabilidad a largo plazo

- Los pacientes con trastorno de insomnio (n = 804 incluidos los adultos mayores de ≥ 65 años) que completaron un tratamiento a doble ciego de 12 semanas y 7 días de placebo continuaron luego hasta 1 año
- Las mejoras en el sueño y el funcionamiento diurno observadas a los 3 meses se mantuvieron para las puntuaciones de dominio de sTST e IDSIQ hasta el mes 12
- Baja frecuencia de TEAE serios (< 5,5%)
- Sin evidencia de síntomas relacionados con la retirada o rebote luego de la interrupción del tratamiento

Kunz D, et al. Presentado en: World Sleep meeting; March 11-16, 2022; Rome, Italy. Presentación oral: 347.

También hicieron un estudio final de reposo farmacológico en pacientes que completaron un tratamiento a doble ciego de 12 semanas y lo llevaron a cabo durante un año. Y se observó que las mejoras en el sueño y el funcionamiento diurno observados a los 3 meses se mantuvieron durante el tiempo total de sueño. Y el dominio del IDSIQ puntúa hasta el mes 12. De nuevo, con una baja incidencia de efectos adversos graves emergentes del tratamiento y sin indicios de síntomas de abstinencia o rebote cuando se suspendió el tratamiento.



Para concluir, creo que lo que hemos tratado de transmitir hoy es lo importante que es evaluar los problemas del sueño en los adultos mayores, ya que la alteración del sueño es un factor de riesgo para los malos resultados de salud y el tratamiento puede al menos mejorar la calidad de vida de los pacientes y, potencialmente, de sus cuidadores. ¿Cómo deberíamos tratar a estos pacientes, Richard, en pocas palabras, cuáles son nuestras perlas clínicas hoy?

Dr. Schwab: Sí, creo que como analizamos, se prefiere comenzar con la psicoterapia cognitivo-conductual como primera opción. Y si eso no funciona, creo que las otras 3 opciones serían ramelteón, doxepina o un DORA.

Dra. Benca: Richard, gracias por este excelente análisis.

Dr. Schwab: Gracias Ruth.

Dra. Benca: Y gracias a ustedes por participar en esta actividad. A continuación, sírvanse responder a las preguntas que siguen y completar la evaluación

Esta es una transcripción literal y no ha sido editada.

Expositores y conflictos de intereses

Como organización acreditada por el Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continuada (ACCME), Medscape, LLC, requiere que toda persona que esté en posición de controlar el contenido de una actividad educativa divulgue todas las relaciones económicas relevantes con cualquier tipo de interés comercial. El ACCME define "relaciones económicas relevantes" a las relaciones económicas, por cualquier monto, que ocurran dentro de los últimos 12 meses, incluidas las relaciones económicas de un cónyuge o pareja de hecho que puedan crear un conflicto de intereses.

Medscape, LLC, recomienda a los autores identificar productos en investigación o usos de productos fuera de indicación oficial regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., en su primera mención y cuando corresponde en el contenido.

Ruth Benca, MD, PhD
Profesora y directora
Departamento de Psiquiatría y Medicina Conductual
Facultad de Medicina de Wake Forest
Winston-Salem, North Carolina
La Dra. Ruth Benca, PhD, tiene las siguientes relaciones financieras relevantes:
• Consultor o asesor de: Eisai; Genomind; Idorsia; Jazz Pharmaceuticals; Merck; Sage Therapeutics
• Financiación para investigación de: Eisai

Richard Schwab, MD
Jefe del Departamento de Medicina del Sueño
Profesor de Medicina
Facultad de Medicina Perelman
Filadelfia, Pensilvania
El Dr. Richard Schwab tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:
• Especialista o asesor para: eXciteOSA - Junta Asesora Científica; Eli Lilly - Especialista de investigación
• Financiación para investigación de: Cryosa; Inspire; ResMed

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Educación Médica Continuada (CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/979012

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa escribiendo a CME@medscape.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC