

Conciliación del sueño en paciente con cáncer

P. JIMÉNEZ-FONSECA, D. CONTRERAS, D. GÓMEZ, L. MIHIC, J. DEL RÍO, A. CASTILLO

Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. ISPA. Oviedo

RESUMEN

Las alteraciones del sueño, particularmente el insomnio, representan un problema de elevada prevalencia y mayor morbilidad en el paciente oncológico. El abordaje tanto diagnóstico como terapéutico continúa siendo un reto para el oncólogo.

El insomnio tiene un origen multifactorial relacionado con factores intrínsecos del paciente, de su entorno o del propio cáncer que deben identificarse para un manejo óptimo.

El diagnóstico se establece con la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) y con métodos objetivos y subjetivos (escalas).

El tratamiento debe ser individualizado, tanto en las medidas no farmacológicas (higiene del sueño y estilos de vida) como en la terapia farmacológica, basada principalmente en antidepresivos y benzodiazepinas, teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos, más frecuentes en población oncológica.

Finalmente, hay estudios que demuestran el peor pronóstico que confiere el insomnio a los pacientes con cáncer, con lo que su abordaje cada vez adquiere mayor relevancia.

PALABRAS CLAVE: Benzodiazepina. Hipnótico. Insomnio. Sueño. Somnífero. Somnolencia.

INTRODUCCIÓN

El insomnio se define como una alteración del sueño con dificultad persistente para su inicio o mantenimiento, así como cualquier alteración en su calidad.

Se trata de un síntoma muy frecuente en la consulta de atención primaria. Su prevalencia dependiendo de la definición varía entre un 5 % y un 50 % (1).

ABSTRACT

Sleep disorders, particularly insomnia, represent a problem of high prevalence and greater morbidity in the oncology patient. The approach both diagnostic and therapeutic continues to be a challenge for the oncologist.

Insomnia has a multifactorial origin, related to factors intrinsic to the patient, his environment or the cancer itself that have to be identified for optimal management.

The diagnosis is established with the international classification of sleep disorders (ICSD-3) and with objective and subjective methods (scales).

The treatment must be individualized, as much in the non-pharmacological measures (hygiene of the dream and styles of life), like in the pharmacological therapy, based mainly on antidepressants and benzodiazepines, considering the potential adverse effects, more frequent in oncological population.

Finally, there are studies that show the worst prognosis that insomnia confers on cancer patients, so its approach becomes increasingly relevant.

KEYWORDS: *Benzodiazepine. Hypnotic. Insomnia. Sleep. Somniferous. Drowsiness.*

Dicha prevalencia es superior al 60 % en pacientes en fase de cuidados paliativos, de ahí la importancia de un manejo precoz y adecuado (2-5).

El insomnio se asocia a un impacto negativo en la calidad de vida y en las actividades diarias. Además, es un predictor de desarrollo de trastornos psiquiátricos y usualmente en los pacientes con cáncer se acompaña de otros síntomas como el dolor, la ansiedad, la depresión

y la astenia, que conllevan para el paciente un deterioro en la calidad de vida y el afrontamiento de la neoplasia.

En los pacientes en sus últimos días de vida, puede afectar a su estado funcional, por lo que es importante personalizar el tratamiento según las necesidades de cada individuo.

La elevada frecuencia y el impacto negativo sobre el estado general de todo paciente, y especialmente del paciente oncológico, hacen recomendable su detección y tratamiento precoz, así como la educación del paciente en medidas favorecedoras de la conciliación del sueño.

FACTORES ETIOLÓGICOS

Se ha demostrado que diversos factores pueden contribuir al insomnio, algunos de los cuales son especialmente frecuentes en pacientes con cáncer.

Las causas más comunes de insomnio son (Tabla I):

- Algunos síntomas físicos:
 - El dolor: en un estudio con 70 pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos, se observó que la principal causa de insomnio fue el dolor (6).
 - La tos es otro síntoma que interrumpe el sueño con mucha frecuencia en los pacientes oncológicos.
- La condición física: según avanza la enfermedad y empeora el estado funcional, el paciente pasa mayor tiempo en cama y presenta mayor sedentarismo, lo que favorece el insomnio.
- Las enfermedades psiquiátricas como el síndrome ansioso-depresivo: en un estudio de 120 pacientes con cáncer en estadio avanzado se observó que los que presentaban insomnio tenían síntomas de ansiedad o depresión con más frecuencia (7).
- El estrés emocional o un mal afrontamiento del cáncer: los pacientes con una neoplasia en estadio avanzado pueden tener miedo, ira o incertidumbre que los mantiene alertas y, en algunos casos, puede presentarse miedo a dormir y no despertar. Los pacientes con un cáncer resecaado con intención curativa pueden tener incertidumbre sobre el riesgo de recurrencia, la reinscripción a la vida laboral o preocupaciones relacionadas con la familia o las finanzas que pueden mantener la mente en actividad durante la noche, lo que dificulta la conciliación del sueño. Los acontecimientos estresantes de la vida, como la pérdida de un ser querido, un divorcio o la pérdida del trabajo, también pueden causar insomnio.
- Los factores ambientales como:
 - Los ruidos intensos o los estímulos externos.
 - El uso del ordenador, del televisor, de los teléfonos inteligentes u otras pantallas antes de acostarse puede afectar al ciclo del sueño.

- La ingesta de alimentos poco antes de acostarse, especialmente en pacientes con alteraciones funcionales digestivas, como el reflujo gastroesofágico o con epigastralgia, puede mantenerles despiertos.
- El consumo de bebidas estimulantes como el café, el té, bebidas con cola y otras bebidas con cafeína a última hora del día.
- La nicotina del tabaco, que actúa como estimulante.
- El alcohol puede ayudarte a conciliar el sueño, pero impide que se alcancen las fases del sueño más profundas y, a menudo, hace que el paciente se despierte en medio de la noche. En el caso de pacientes hospitalizados, se relaciona con la exposición a la luz o la administración de medicación durante la noche. La incidencia de insomnio en los pacientes hospitalizados es mayor que la de los pacientes ambulatorios y varía del 30 al 90 % según la serie (8).
- Los malos hábitos de sueño, como los horarios irregulares a la hora de acostarse y las siestas, también se han asociado con el insomnio.
- Algunas enfermedades:
 - Urinarias, como la hiperplasia benigna de próstata, la incontinencia urinaria y las infecciones de orina.
 - Endocrinas, como la diabetes y el hipertiroidismo.
 - Cardiológicas, como coronariopatías, arritmias e insuficiencia cardíaca.
 - Pulmonares, como asma, EPOC y fibrosis quística.
 - Digestivas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico o el colon irritable.
 - Neurológicas, como la enfermedad de Parkinson y el alzhéimer.
 - Reumatológicas, como la artrosis, la artritis y la fibromialgia.
 - Dermatológicas, como la psoriasis y otras patologías que cursen con prurito.
 - La apnea del sueño, que produce pausas respiratorias periódicas durante la noche, lo que interrumpe el sueño.
 - El síndrome de las piernas inquietas, que produce disestesias en las piernas y un deseo casi irresistible de moverlas, lo que puede impedir la conciliación del sueño.
- Diversos fármacos como (9):
 - Antidepresivos.
 - Antihipertensivos.
 - Citotóxicos.
 - Opioides.
 - Psicoestimulantes.
 - Corticoides.
 - Broncodilatadores.

TABLA I
CAUSAS DE INSOMNIO EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Grupo de factores</i>	<i>Factores causales en pacientes con cáncer</i>
<i>Síntomas físicos</i>	Dolor Tos Deterioro general
<i>Síntomas psiquiátricos</i>	Estrés Ansiedad Depresión
<i>Factores ambientales</i>	Ruidos Estímulos externos (ordenador, televisor, teléfono...) Ingesta copiosa antes de acostarse Bebidas estimulantes (café, té, bebidas con cola y otras bebidas con cafeína) Tabaco (nicotina) Alcohol Hospitalización
<i>Malos hábitos de sueño</i>	Horarios irregulares a la hora de acostarse Siesta
<i>Comorbilidad / patología común en pacientes con cáncer</i>	Neoplasia propiamente dicha Hiperplasia benigna de próstata, incontinencia urinaria e infecciones de orina Diabetes Insuficiencia cardíaca EPOC Reflujo gastroesofágico
<i>Fármacos</i>	Opioides y otros analgésicos Corticoides Citotóxicos Antidepresivos Antihipertensivos Psicoestimulantes
<i>Cáncer</i>	Mama Cabeza y cuello Cerebro Pulmón
<i>Otros</i>	Sexo (mujer) Edad (vejez)

- Hormona tiroidea.
- Algunos analgésicos.
- Productos para adelgazar que contienen cafeína y otros estimulantes.

Dado el amplio uso de corticoides en pacientes oncológicos, es importante pautarlos a la mínima dosis necesaria y preferiblemente en una única dosis matutina, especialmente en pacientes que desarrollen insomnio durante su administración.

- El envejecimiento se asocia con cambios en los patrones de sueño, con un sueño más superficial, con mayor probabilidad de que los ruidos despierten al paciente y de que agentes estimulantes interfieran

con su conciliación del sueño. Además, diversos de los factores enumerados previamente son más frecuentes en población anciana que en jóvenes. Asimismo, con la edad, el reloj interno con frecuencia se adelanta, el paciente siente sueño antes y se levanta más temprano por la mañana. Sin embargo, por lo general, las personas mayores necesitan dormir la misma cantidad de horas que las jóvenes.

Además, el insomnio crónico puede estar asociado con el propio cáncer o con el uso de determinados fármacos. La curación del tumor y la finalización del tratamiento antineoplásico logran ayudar a mejorar el sueño, pero el insomnio puede persistir después de que se haya superado la enfermedad.

El estudio NEOcoping (afrentamiento, calidad de vida y toma de decisiones compartidas en el paciente con cáncer en estadio precoz tratado con quimioterapia adyuvante) es un estudio promovido por el Grupo de Cuidados Continuos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). En dicho estudio se exploraron los aspectos biopsicosociales y tumorales que influyen en el afrontamiento del cáncer y en un subanálisis se evaluó el impacto del insomnio (10).

La calidad del sueño de 750 participantes se midió utilizando la escala de calidad de vida de la EORTC (EORTC QoL Questionnaire C30, EORTC-QLQ-C30), versión 2.0. Los problemas de sueño en pacientes que inician quimioterapia adyuvante presentan una alta prevalencia y son más frecuente en mujeres (65,5 % frente a 51,1 % en hombres), que también presentan más depresión y preocupación ansiosa. Este estudio evaluó un modelo de mediación que plantea la hipótesis de que el insomnio actúa de mediador entre la depresión y la preocupación ansiosa. Así, cuanto mayor es la depresión, mayores son los problemas de sueño que llevan a una mayor preocupación. Los hallazgos apuntan hacia la importancia de desarrollar intervenciones que disminuyan la depresión y los problemas de sueño, lo que podría ayudar a los pacientes en sus estrategias de afrontamiento del cáncer. Otros estudios recogen mayor prevalencia de insomnio en mujeres que en hombres, especialmente en aquellas con cáncer de mama (11).

En cuanto a la incidencia en función de la localización del tumor primario, los pacientes con cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello y con tumores intracraneales son los que reportan mayores tasas de insomnio (12). En cáncer de pulmón, el insomnio se incluye entre los cuatro síntomas más prevalentes junto con el dolor, la astenia y el *distress* (13). La radioterapia administrada a tumores de cabeza y cuello incrementa el riesgo y la gravedad de apnea del sueño y de insomnio (14).

CLÍNICA

El insomnio puede presentar diversidad de manifestaciones clínicas que el médico debe conocer antes de iniciar un tratamiento.

A todo paciente oncológico que refiera mala calidad del descanso nocturno lo primero que debemos preguntarle es si esa falta de sueño tiene una repercusión funcional durante el día. Si el paciente no siente cansancio por la privación de sueño, no es necesario el tratamiento.

Otros aspectos sobre los que debemos interrogar al paciente son:

- Duración: cuándo se inició y tiempo de evolución. Si presenta más de tres meses de evolución, se trata de trastorno de insomnio crónico.
- Frecuencia: cuántas veces sufre el problema: diariamente, ocasionalmente, de forma intermitente, en días puntuales (antes o después de la quimioterapia).
- Historia previa del sueño: cómo dormía previamente al diagnóstico del cáncer.

- Otros síntomas o acontecimientos nocturnos (preguntar a la pareja de dormitorio): ronquidos, apnea, movimientos de extremidades o bruxismo que puedan orientar a la presencia de otro trastorno asociado.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3), el insomnio se establece si el paciente presenta (15):

- Dificultad para conciliar el sueño: insomnio de conciliación.
- Dificultad para mantenerlo o levantarse muy temprano: insomnio de mantenimiento.
- Alteraciones diurnas debido al mal descanso nocturno: sueño no reparador.
- Los métodos diagnósticos se agrupan en los siguientes (Tabla II):

A) Medidas objetivas (16,17):

- Polisomnografía.
- Actigrafía.
- Índice biespectral.

B) Medidas subjetivas:

- Índice de la calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI).
- Índice de severidad del insomnio (ISI).
- Escala de somnolencia de Epworth (ESS).
- Diario de sueño consensuado (CSD).

Los métodos objetivos permiten distinguir las fases de sueño y de vigilia con mayor precisión, pero son menos accesibles.

La polisomnografía consiste en la observación y en el estudio del sueño del paciente mediante el registro nocturno de una serie de variables biológicas seleccionadas en función de cuál haya sido la indicación para el estudio, y se lleva a cabo en un laboratorio del sueño. Entre estas variables, se incluyen la actividad cerebral (EEG), movimientos oculares (EOG), movimientos de las extremidades, tono muscular (EMG), parámetros respiratorios y actividad cardíaca (ECG). Su máxima utilidad e indicación se da en caso de sospecha clínica de insomnio asociado a trastornos respiratorios, neurológicos, movimientos de las piernas y parasomnias o en insomnio refractario a tratamiento, en los que el oncólogo considere que la información proporcionada por el laboratorio será de ayuda para el diagnóstico y la planificación del tratamiento.

La actigrafía es una exploración que consiste en un sistema medidor de movimientos colocado en la muñeca, lo que permite registros de varios días. Los datos se procesan mediante algoritmos matemáticos y se obtiene un registro de la actividad cotidiana del paciente. Su limitación es que puede sobreestimar los periodos de sueño en pacientes oncológicos que permanecen mu-

cho tiempo en la cama sin moverse e infravalorar los periodos de sueño en aquellos pacientes con síndrome de piernas inquietas o trastornos del movimiento. El índice biespectral es un parámetro complejo que realiza un cálculo estadístico a partir de una suma ponderada de parámetros electroencefalográficos, que incluye un dominio de tiempo, dominio de frecuencia y subparámetros espectrales de alto orden. El monitor BIS proporciona un número único adimensional, que varía de 0 (equivalente al silencio del EEG) a 100 (equivalente a completamente despierto y alerta). Un valor entre 40 y 60 indica un nivel apropiado para la anestesia general, que es en el campo en el que más se emplea. La reciente disponibilidad de procesadores informáticos baratos y rápidos ha permitido grandes avances en este campo y su extensión al estudio del sueño.

Los métodos subjetivos son escalas de medida que, en general, puede completar el mismo paciente y determinan el impacto que la alteración del sueño ejerce en la vida diaria del paciente.

El PSQI consta de 19 preguntas de autoevaluación y otras 5 que debe responder el compañero de habitación. Las primeras se puntúan, mientras que las últimas se usan como información adicional. Ha sido ampliamente validado para medir la calidad del sueño en el mes previo. El ISI es un instrumento breve (5 preguntas) y autoadministrado para evaluar la gravedad del insomnio. La ESS evalúa la somnolencia diurna a través de 8 preguntas que hacen referencia a la probabilidad/frecuencia de quedarse dormido en 8 situaciones cotidianas. El CSD es una herramienta de gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y valoración del efecto del tratamiento, dado que puede ayudar a identificar patrones y condiciones que pueden estar afectando al sueño. También sirve para que el paciente sea más objetivo en cuanto a la valoración del insomnio y no lo sobreestime, por lo que el diario puede tener un discreto efecto terapéutico.

Además de las escalas específicas de insomnio, múltiples de los cuestionarios que miden la calidad de vida en pacientes con cáncer recogen alguna pregunta relativa a la calidad del sueño. Así, la escala EORTC-QLQ-C30 incluye la pregunta “Durante la última semana, ¿ha tenido problemas para dormir?” (18).

La tasa de incidencia de insomnio en una misma muestra de pacientes depende del método elegido para evaluar la calidad del sueño.

La opción más fiable, precisa y eficaz para el diagnóstico sería el uso combinado de métodos subjetivos y objetivos (12).

También es importante realizar una exploración física detallada con el fin de detectar signos de otras enfermedades que puedan interferir con el sueño. Asimismo, un hemograma, una bioquímica con perfil hepático y renal, hormonas tiroideas y niveles de tóxicos pueden ayudar a identificar factores favorecedores del insomnio.

TABLA II
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL INSOMNIO
EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Método diagnóstico</i>	<i>Tipos</i>
<i>Clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3)</i>	Insomnio de conciliación Insomnio de mantenimiento Sueño no reparador
<i>Objetivos</i>	Polisomnografía Actigrafía Índice biespectral
<i>Subjetivos</i>	Índice de la calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) Índice de severidad del insomnio (ISI) Escala de somnolencia de Epworth (ESS) Diario de sueño consensuado (CSD)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A pesar de que no existen estudios prospectivos sobre el enfoque, lo habitual es el manejo de síntomas relacionados con el insomnio y las terapias no farmacológicas para mejorar el sueño, como podría ser la modificación de los factores ambientales, el estilo de vida o la higiene del sueño, entre otros. Para muchos pacientes, un enfoque multifactorial sería lo más eficiente (Tabla III).

En los pacientes oncológicos es fundamental abordar los factores que contribuyen individualmente al insomnio antes de iniciar un tratamiento farmacológico y considerar si se trata de un paciente con mejor o peor pronóstico o un paciente en una fase final de la vida. En este último caso, los pacientes suelen ser más susceptibles de efectos adversos y de interacción farmacológica (19,20).

Debe actuarse sobre las enfermedades que favorezcan el insomnio y realizar un manejo agresivo de los síntomas asociados a los desórdenes del sueño.

Otro aspecto prioritario en pacientes con cáncer es tratar la causa del insomnio, como los síntomas físicos (por ejemplo, el dolor o la tos) o los síntomas psicológicos (como el estrés, la ansiedad o la depresión). Los agentes de elección deben ser aquellos que como efecto adverso puedan generar somnolencia. Por ejemplo, se recomienda usar mirtazapina, dado que, además de efecto somnífero, actúa como antidepresivo y orexígeno o analgésicos de liberación prolongada en los pacientes que no puedan

dormir a causa del dolor y, en caso de que sea necesaria la administración de corticoides o psicoestimulantes, es preferible pautarlos a la menor dosis eficaz y por la mañana.

TABLA III
TRATAMIENTO DEL INSOMNIO
EN PACIENTES CON CÁNCER

<i>Tratamiento farmacológico</i>	<p>Modificación de factores ambientales y estilo de vida</p> <p>Higiene del sueño (horarios fijos, habitación oscura sin ruidos, evitar estímulos externos...)</p> <p>Tratamiento orientado a la causa: síntomas físicos (dolor, tos...) o psicológicos (estrés, ansiedad, depresión...)</p> <p>Evitar estimulantes por la noche (bebidas con cafeína)</p> <p>Terapia cognitivo conductual</p> <p>Mindfulness</p> <p>Técnicas de relajación</p>
<i>Tratamiento farmacológico</i>	<p>Antidepresivo: mirtazapina, doxepina, trazolona...</p> <p>Benzodiazepina: lormetazepam, lorazepam, loprazolam...</p> <p>Antihistamínico: difenhidramina...</p> <p>Neurohormona: melatonina...</p>

Aunque los estudios son escasos, se ha demostrado que el manejo no farmacológico mejora el sueño en pacientes con enfermedad avanzada y en ancianos con cáncer (21,22).

En relación con el ambiente durante el sueño, las actuaciones que parecen reducir el insomnio y favorecer el sueño profundo son:

- Hacer del dormitorio un lugar cómodo y usarlo solamente para dormir.
- Mantener la habitación ventilada.
- Preservar la oscuridad.
- Aislar el entorno de ruidos.
- Limitar el uso de ordenadores o móviles antes de acostarse.
- Crear un ritual relajante antes de dormir, como un baño tibio, leer o escuchar música suave.
- Acostarse y despertarse a la misma hora todos los días, incluyendo los fines de semana.

Algunos cambios en el estilo de vida pueden incentivar un patrón de sueño más regular, como evitar las siestas, las comidas y bebidas abundantes antes de acos-

tarte, reducir la ingesta de líquidos por la noche y los estimulantes como la cafeína y derivados.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, los resultados en relación al ejercicio y al insomnio no son muy consistentes (23,24). Sin embargo, en un metaanálisis realizado en el año 2020 con 27 estudios sobre alteraciones en el sueño y pacientes con cáncer, se observó que tanto el ejercicio aeróbico como los ejercicios de mente-cuerpo mejoraban la calidad del sueño. Por ello, el ejercicio físico durante el día podría ser una buena intervención en estos pacientes, adecuado a su contexto y resistencia y de forma progresiva y supervisada.

Debe asegurarse la calidad del material de cama cuando sea necesario; por ejemplo, el uso de un material viscoelástico en pacientes que permanecen parte del día acostados y medidas antiescaras.

Otro aspecto que es importante cuidar es la estimulación de ciclos de sueño saludables. Resulta beneficioso mantener ciclos circadianos, a lo que contribuye la exposición a la luz diurna (25).

En el caso de pacientes hospitalizados, ayudaría a mejorar la calidad del sueño evitar administrar medicación durante la noche y limitar las visitas a la habitación en dicho periodo.

En los pacientes en los que se mantiene el insomnio a pesar de las modificaciones en el entorno y en el estilo de vida, la terapia conductual es la siguiente opción. A pesar de que no hay estudios prospectivos que demuestren eficacia en pacientes oncológicos, puede intentarse para evitar los riesgos asociados a un tratamiento farmacológico. Algunos ejemplos de estas terapias incluyen (26):

- Higiene del sueño.
- Terapia cognitiva-conductual (TCC).
- *Mindfulness*.
- Técnicas de relajación.

Se consideran como reglas básicas en la higiene del sueño: dormir solo lo necesario, tener un horario regular para acostarse, hacer ejercicio habitualmente (y preferiblemente cuatro o cinco horas antes de dormir), evitar la cafeína, sus derivados y el alcohol por la tarde, eliminar el consumo de tabaco, no ir a la cama enfadado o estresado y evitar cualquier dispositivo electrónico con pantalla y luz antes de dormir.

A pesar de que las terapias basadas en *mindfulness* han demostrado beneficio en gran variedad de situaciones en pacientes paliativos, no hay estudios que evalúen estas técnicas en relación al insomnio en dichos pacientes, pero sí han demostrado mejoría parcial y ser seguras para la población general (27). En un metaanálisis que incluyó ocho estudios con 752 pacientes con cáncer e insomnio, se observó una mejoría del insomnio con la TCC (28).

Se ha comprobado el beneficio del tratamiento multifactorial no farmacológico en diversos estudios. Tres de ellos muestran mejoría significativa durante el descanso nocturno cuando se combina la higiene del sueño con las modificaciones del ambiente (29,30) o aumentando

la actividad física durante el día. Un estudio aleatorizado que combinó la actividad física con la higiene del sueño también encontró mejoría en el descanso nocturno (31). Otro estudio no evidenció resultados significativos en el sueño con medidas higiénicas combinadas (32). A pesar de que no todos los estudios encontraron beneficio en adoptar diferentes estrategias, parece ser de ayuda en algunos pacientes y son abordajes de bajo riesgo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los pacientes con enfermedad avanzada o en cuidados paliativos pueden ser más sensibles y tienen más riesgo de eventos adversos con fármacos para el insomnio que los pacientes oncológicos en fases más tempranas de la enfermedad. Por ello, se sugiere que los medicamentos se prescriban solo si el tratamiento no farmacológico no fue efectivo. Además, es necesario estar atentos a síntomas crónicos asociados, dado que es una población más susceptible y con otras enfermedades crónicas agravantes del insomnio y de las complicaciones, como el EPOC, lo que puede empeorar la función respiratoria con benzodiacepinas.

La selección del fármaco debe ser individualizada y debe indicarse la menor dosis efectiva, así como monitorizar el desarrollo de posibles efectos adversos (33).

La mirtazapina es un antidepresivo atípico noradrenérgico y serotoninérgico específico que antagoniza la presinapsis de receptores alfa2 adrenérgicos y receptor serotoninérgico 5-HT2 y 5-HT3. Está indicada en depresión mayor, síndrome de ansiedad generalizada y cefaleas tensionales. Por su efecto sedante es útil en pacientes con insomnio, especialmente en aquellos con depresión, anorexia o caquexia (34,35).

Muchos hipnóticos están aprobados para el tratamiento del insomnio en la población general. Existe información que sugiere que no predisponen a los pacientes a desarrollar tolerancia con el tratamiento crónico (36). Se han reportado algunos efectos adversos, como, por ejemplo, mayor riesgo de caídas con el zolpidem (37).

La doxepina y la trazodona son antidepresivos sedantes que pueden usarse en el tratamiento del insomnio. La doxepina está aprobada, pero tiene diversos efectos adversos, como mareos, sequedad de la mucosa oral, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. El mecanismo de acción no está claro, pero se cree que es un antagonista del receptor H1 de histamina. A pesar de los efectos adversos, su uso está aumentando. En pacientes en cuidados paliativos con insomnio relacionado a prurito, la doxepina sería una buena elección (38,39). A pesar de la falta de estudios prospectivos, algunos autores han tenido éxito con el uso de la trazodona. Una revisión en Cochrane 2014 explicó los resultados de dos estudios: en un estudio observacional de trastornos del sueño en pacientes oncológicos, el 50 % experimentó mejoría en el sueño y una disminución en las pesadillas (40); en el otro estudio observacional se incluye-

ron pacientes con demencia y se confirmó el beneficio con trazodona (41), sin graves efectos adversos (42).

El ramelteon es un agonista selectivo de la melatonina y su uso está aprobado en Estados Unidos y Japón. A pesar de que parece ser seguro en pacientes en cuidados paliativos, no hay información sobre su eficacia y su seguridad en esta población. En España no está comercializado en el año 2020.

Las benzodiacepinas son los fármacos más utilizados en la práctica clínica, tanto en insomnio asociado al cáncer como en insomnio en la población general. Su efecto consiste en la disminución del tiempo de inicio del sueño y en el aumento del tiempo total del mismo, pero no mejoran o pueden incluso empeorar el funcionamiento diurno y deteriorar la memoria y la cognición. Por ello, deben administrarse cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un periodo reducido. Además, debe revisarse de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento. Asimismo, es necesario tener en cuenta los efectos adversos en los pacientes oncológicos antes de su prescripción, como son (2,43-45):

- El rápido desarrollo de la tolerancia farmacológica en algunos pacientes, que puede generar insomnio nuevamente.
- Los síntomas asociados a la interrupción súbita del tratamiento.
- El deterioro cognitivo, caídas y empeoramiento de la función respiratoria en pacientes con EPOC.
- El riesgo potencial de desarrollar depresión del SNC si se combinan con opioides.
- El riesgo de generar adicción y dependencia.

No disponemos de estudios prospectivos que nos orienten sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo en el tratamiento de los pacientes oncológicos, por lo que debe individualizarse de acuerdo al pronóstico y al estado general.

Actualmente se recomienda como primera opción en los pacientes oncológicos el uso de benzodiacepinas de vida media corta o intermedia para evitar el efecto rebote diurno y porque, además, son las que se asocian con menores interacciones medicamentosas en relación al metabolismo hepático y a los agentes antineoplásicos. Entre las que cabe mencionar: lorazepam, lormetazepam o loprazolam, todos ellos a dosis de 1 mg al día vía oral (1).

La difenhidramina es un antihistamínico con propiedades sedantes. No se recomienda su uso en la práctica clínica para el insomnio debido a sus efectos anticolinérgicos.

La melatonina es una neurohormona secretada por la glándula pineal que interviene en los ciclos de sueño y vigilia. A pesar de la falta de estudios prospectivos, se utiliza para aliviar el insomnio. Desafortunadamente, un estudio doble ciego no demostró resultados consistentes entre la dosis y la respuesta clínica. Sin embargo, la mayoría de expertos sugieren que dosis entre 0,3 y 20 mg de melatonina son bien toleradas sin generar efectos adversos.

Por lo expuesto anteriormente, un fármaco de elección en pacientes con cáncer puede ser la mirtazapina, ya que ha de-

mostrado su beneficio en pacientes con depresión, anorexia y caquexia, situación muy frecuente en el paciente oncológico. En ese sentido, su farmacocinética, buen perfil de toxicidad y las escasas interacciones medicamentosas permiten un tratamiento seguro y eficaz en este perfil de pacientes.

CONSECUENCIAS DEL INSOMNIO

El sueño es tan importante para la salud como una dieta saludable y una actividad física regular. La privación de sueño puede afectar al paciente oncológico tanto mental como físicamente y deteriorar su calidad de vida.

Las complicaciones del insomnio pueden incluir lo siguiente:

- Astenia.
- Trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad o abuso de sustancias.
- Deterioro cognitivo y dificultad para la concentración diurna.
- Disminución del tiempo de reacción al conducir y un mayor riesgo de accidentes.
- Aumento del riesgo y de la gravedad de enfermedades crónicas, sobre todo metabólicas y cardiovasculares, como la hipertensión, diabetes o cardiopatías.

En la población general, la duración del sueño, tanto por defecto como por exceso, y su relación con el riesgo de cáncer se han evaluado en algunos estudios poblacionales con resultados inconsistentes. Sin embargo, independientemente del tiempo de sueño real, que es difícil de establecer, ha podido estudiarse la fragmentación del sueño con potencial hipoxia intermitente y se ha demostrado su relación con el riesgo de padecer cáncer (46,47).

En los pacientes oncológicos en tratamiento, hay estudios que confirman el peor pronóstico que confiere el insomnio, particularmente relevante en pacientes con patología neuropsiquiátrica previa y demostrado en pacientes con cáncer de mama (48, 49).

También se ha demostrado el mal pronóstico de las alteraciones del sueño en pacientes con tumores digestivos asociados con obesidad y apnea obstructiva del sueño (50).

Por todo lo anterior y teniendo en cuenta su elevada prevalencia, parece de vital importancia el abordaje precoz e individualizado para una mejora no solo de la calidad de vida, sino también de la morbimortalidad del paciente oncológico.

CONCLUSIÓN

El insomnio es un síntoma que afecta a la mitad de los pacientes oncológicos y a más del 60 % de los pacientes en fase final. Diversos factores como síntomas físicos, psicológicos, otras patologías, varios fármacos y alimentos/bebidas pueden interferir con el descanso nocturno. El diagnóstico se basa en la anamnesis (duración, frecuencia, historia previa, otros síntomas nocturnos...), la clasificación internacional de los trastornos del sueño ICSD-3, métodos objetivos como la polisomnografía o subjetivos basados en escalas. Existen numerosos estudios sobre el manejo de este síntoma. Es prioritario el abordaje no farmacológico y la higiene del sueño. En caso de emplear algún fármaco, debe ser a la mínima dosis necesaria y el menor tiempo y su elección debe basarse en las características individuales y el perfil de efectos adversos (Fig. 1).

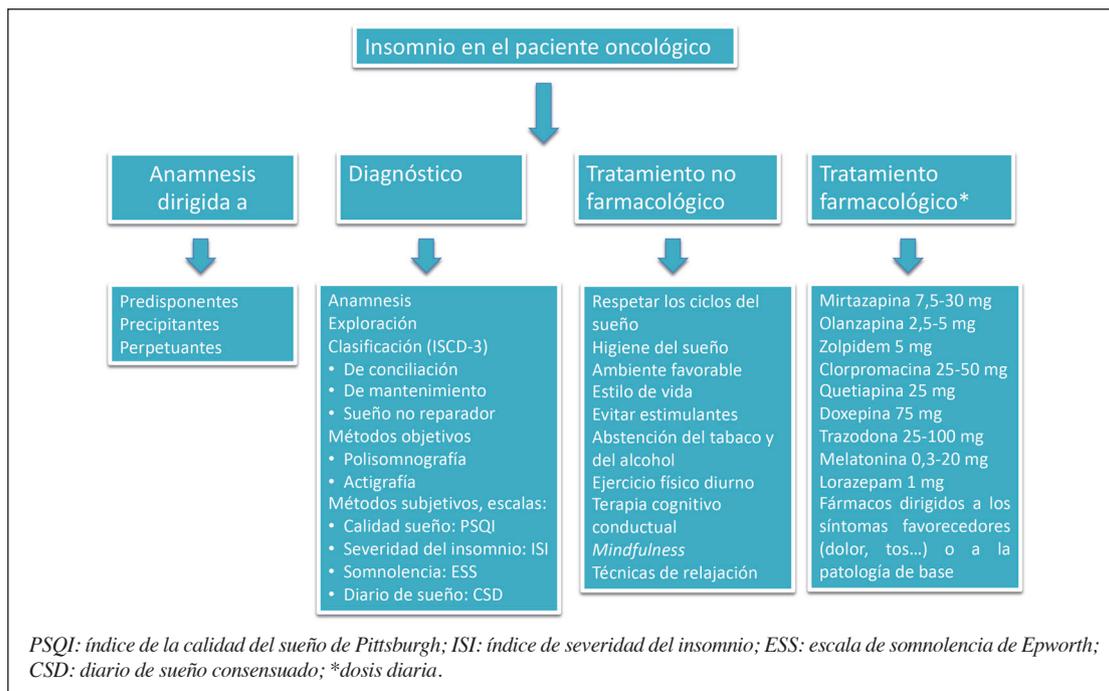


Fig. 1.

CORRESPONDENCIA:

Paula Jiménez Fonseca
 Departamento de Oncología Médica
 Hospital Universitario Central de Asturias
 Av. Roma, s/n
 33011 Oviedo
 e-mail: palucaji@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C, Alonso M, Cañellas F, et al. Pautas de actuación y seguimiento: Insomnio. Sociedad Española del Sueño (SES) 2016;2:22.
2. Kvale EA, Shuster JL. Sleep disturbance in supportive care of cancer: a review. *J Palliat Med* 2006;9:437-50.
3. Hugel H, Ellershaw JE, Cook L, et al. The prevalence, key causes and management of insomnia in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:316-21.
4. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Sleep Disturbances in Patients with Advanced Cancer in Different Palliative Care Settings. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:786-92.
5. Yennurajalingam S, Balachandran D, Pedraza Cardozo SL, et al. Patient-reported sleep disturbance in advanced cancer: frequency, predictors and screening performance of the Edmonton Symptom Assessment System sleep item. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:274-80.
6. Glynn J, Gale S, Tank S. Causes of sleep disturbance in a specialist palliative care unit. *BMJ Support Palliat Care* 2014;4(Suppl.1):A56.
7. Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer* 2004;12:355-9.
8. Flaherty JH. Insomnia among hospitalized older persons. *Clin Geriatr Med* 2008;24:51-67.
9. Weinhouse GL. Pharmacology I: effects on sleep of commonly used ICU medications. *Crit Care Clin* 2008;24:477-91.
10. Calderon C, Carmona-Bayonas A, Hernández R, et al. Incidence of sleep problems and their mediating role on depression and anxious preoccupation in patients with resected, non-advanced cancer: data from NEOcoping study. *Clin Transl Oncol* 2019;21(8):1104-7.
11. Van Onselen C, Paul SM, Lee K, et al. Trajectories of Sleep Disturbance and Daytime Sleepiness in Women Before and After Surgery for Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:244-60.
12. Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer* 2018;26:405-14.
13. Lin S, Chen Y, Yang L, et al. Pain, fatigue, disturbed sleep and distress comprised a symptom cluster that related to quality of life and functional status of lung cancer surgery patients. *J Clin Nurs* 2013;22:1281-90.
14. Faiz SA, Balachandran D, Hessel AC, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with tumors in the head and neck region. *Oncologist* 2014;19:1200-6.
15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (3rd ed.). Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2014.
16. Krakow B, Ulibarri VA, McIver ND. Pharmacotherapeutic failure in a large cohort of patients with insomnia presenting to a sleep medicine center and laboratory: subjective pretest predictions and objective diagnoses. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1608-20.
17. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1231-7.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
19. Marino M, Li Y, Rueschman MN, et al. Measuring sleep: accuracy, sensitivity, and specificity of wrist actigraphy compared to polysomnography. *Sleep* 2013;36:1747-55.
20. Blackwell T, Ancoli-Israel S, Gehrman PR, et al. Actigraphy scoring reliability in the study of osteoporotic fractures. *Sleep* 2005;28:1599-605.
21. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:761-89.
22. Capezuti E, Sagha Zadeh R, Woody N, et al. An Integrative Review of Nonpharmacological Interventions to Improve Sleep among Adults with Advanced Serious Illness. *J Palliat Med* 2018;21:700-17.
23. Mercier J, Savard J, Bernard P. Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;36:43-56.
24. Takemura N, Cheung DST, Smith R, et al. Effectiveness of aerobic exercise and mind-body exercise in cancer patients with poor sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2020;53:101334.
25. McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1393-402.
26. Morin CM. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl.16):33.
27. Gong H, Ni CX, Liu YZ, et al. Mindfulness meditation for insomnia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res* 2016;89:1-6.
28. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev* 2016;27:20-8.
29. Alessi CA, Martin JL, Webber AP, et al. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:803-10.
30. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:793-802.
31. Alessi CA, Yoon EJ, Schnelle JF, et al. A randomized trial of a combined physical activity and environmental intervention in nursing home residents: do sleep and agitation improve? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:784-91.
32. Ouslander JG, Connell BR, Bliwise DL, et al. A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:38-47.
33. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol* 2014;25:791-800.
34. Kim SW, Shin IS, Kim JM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:75-83.
35. Khoo SY, Quinlan N. Mirtazapine: A Drug with Many Palliative Uses #314. *J Palliat Med* 2016;19:1116-7.
36. Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep* 2012;35:1551-7.
37. Kolla BP, Lovely JK, Mansukhani MP, et al. Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls. *J Hosp Med* 2013;8:1-6.
38. Lankford A, Rogowski R, Essink B, et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 2012;13:133-8.
39. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1068-73.

40. Tanimukai H, Murai T, Okazaki N, et al. An observational study of insomnia and nightmare treated with trazodone in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:359-62.
41. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009178.
42. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:44-9.
43. Sharafkhaneh A, Jayaraman G, Kaleekal T, et al. Sleep disorders and their management in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:309-18.
44. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003346.
45. Irwin MR. Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15.
46. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74:1329-37.
47. Marín JM. Sleep and Cancer. *Arch Bronconeumol* 2017;53(6):302-3.
48. Palesh O, Aldridge-Gerry A, Zeitzer JM, et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer. *Sleep* 2014;37(5):837-42.
49. Jakobsen G, Engstrøm M, Thronæs M, et al. Sleep quality in hospitalized patients with advanced cancer: an observational study using self-reports of sleep and actigraphy. *Support Care Cancer* 2020;28(4):2015-23.
50. Brzecka A, Sarul K, Dyla T, et al. The Association of Sleep Disorders, Obesity and Sleep-Related Hypoxia with Cancer. *Curr Genomics* 2020;21(6):444-53.