

## TRAZODONA PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Laura Sánchez Rodríguez (R2 de Medicina Preventiva y Salud Pública, GAI Talavera de la Reina)

*La trazodona es un antidepresivo sedante con mecanismo de acción dual serotoninérgico. Está autorizada para episodios depresivos mayores y para estados mixtos de depresión-ansiedad con/sin insomnio secundario. También ha mostrado un efecto beneficioso en el tratamiento de situaciones clínicas no contempladas en la ficha técnica, como el insomnio (no asociado a depresión), el estrés post-traumático y en trastornos del comportamiento asociados al consumo de sustancias, entre otros. Es uno de los fármacos más prescritos, tras las benzodiazepinas y los hipnóticos Z (zolpidem, zopiclona y zaleplón), para el manejo del insomnio. Al ser un uso fuera de ficha técnica, se requiere el consentimiento informado del paciente. Esta hoja recoge la información relativa a su eficacia y seguridad en esta indicación.*

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Trazodona es un antidepresivo perteneciente al grupo de los SARI (*serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitor*), es un inhibidor de la recaptación de serotonina y un antagonista de los receptores de 5HT<sub>2</sub>. La activación de este último receptor está comúnmente asociada con insomnio, ansiedad, agitación psicomotora y cambios en la función sexual.

El efecto sedante se cree que se debe a su relativa alta afinidad antagonista por el receptor central  $\alpha$ -1 y a su baja afinidad por los receptores H<sub>1</sub>, a lo que también podría contribuir su efecto modulador de la supresión de cortisol por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal<sup>1,2</sup>.

Tiene una actividad antihistamínica moderada y baja carga anticolinérgica<sup>3</sup>, no presentando los típicos efectos de los antidepresivos tricíclicos sobre la función cardíaca y siendo relativamente bien tolerado en enfermos glaucomatosos y con problemas de retención urinaria<sup>1</sup>.

A dosis bajas (25-100 mg) induce y mantiene el sueño sin producir somnolencia diurna ni tolerancia, gracias a su corta semivida plasmática (3-6 h), y a que a estas dosis sólo bloquea los receptores de histamina 1 y los  $\alpha$ -1 adrenérgicos. Para alcanzar el efecto antidepresivo se requiere además la inhibición de la recaptación de serotonina, lo que se produce con dosis altas (150-600 mg)<sup>3</sup>.

En la tabla 1 se muestra el escaso efecto de la trazodona sobre la arquitectura del sueño y su baja capacidad para producir dependencia, en comparación con otros fármacos utilizados en el insomnio. En lo que se refiere a la arquitectura del sueño, existen dos tipos de sueño, el REM (con movimientos oculares rápidos, actividad cerebral similar a la vigilia y musculatura completamente relajada) y el NREM (sin movimientos oculares rápidos), que se subdivide en fase 1 (adormecimiento), fase 2 (sueño superficial) y fases 3 y 4 (sueño profundo). Tras conciliar el sueño se suceden las 4 fases NREM y después se pasa a la REM. Los sueños NREM y REM se alternan dando lugar a un ciclo de sueño que dura unos 100 minutos. El hipnótico ideal es el que no afecta a la arquitectura del sueño.

**Tabla 1.** Efecto de los hipnóticos sobre la arquitectura del sueño y potencial para inducir dependencia.

Fármaco	Latencia de inicio del sueño	Efecto sobre el sueño NREM			Efecto sobre sueño REM	Eficiencia del sueño	Potencial de dependencia
		Fase N1	Fase N2	Fase N3			
Benzodiacepinas	↓	↓	↑	↓	↓	↑	Alto
Hipnótico no benzodiacepínicos	↓	↔	↑	↔	↔	↑	Moderado
Ramelteon	↓	↔	↑	↔	↔	↑	Bajo
Tasimelteon	↓	n.e.	n.e.	n.e.	↑	↑	Bajo
Melatonina de liberación prolongada	↓	↔	↔	↔	↔	↑	Bajo
Agomelatina	↓	↔	↔	↑	↔	↑	Bajo
Doxepina a dosis bajas	↓	↔	↑	↔	↔	↑	Bajo
Suvorexant	↓	↔	↑	↔	↑	↑	Bajo
Trazodona	↔	↔/↓	↔/↓	↔/↑	↔/↓	↔	Bajo
Amitriptilina	↓	n.e.	n.e.	↑	↓	↑	Bajo
Quetiapina	↓	↔	↑	↔/↓	↓	↑	Bajo
Olanzapina	↓	↔	↔/↑	↑	↑/↔/↓	↑	Bajo
Gabapentina	↔	↔	↔	↑	↔	↔/↑	Moderado
Pregabalina	↓	↔	↔	↑	↓	↑	Moderado
Mirtazapina	↔	↓	↔	↑	↔	↑	Bajo

Traducida de 2. ↑: incrementa; ↓: reduce; ↔: no modifica; n.e.: no evaluado.

## EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

La evidencia disponible sobre la eficacia de la trazodona en el tratamiento del insomnio es escasa, obtenida en su mayor parte de ensayos clínicos pequeños (generalmente con sujetos con trastornos depresivos) y de revisiones sistemáticas de los mismos.

### INSOMNIO PRIMARIO

Se considera insomnio primario a las alteraciones del sueño que duran al menos un mes y no tienen una etiología identificable<sup>3</sup>.

En este tipo de insomnio la evidencia más relevante procede de un estudio en el que se compara trazodona 50 mg/día, zolpidem 10 mg/día y placebo en 278 adultos no depresivos que padecían insomnio primario de conciliación de al menos un mes de duración, caracterizado por un tiempo de latencia del sueño de 30 o más minutos, y una duración del sueño de 4-6 horas, al menos tres noches por semana<sup>4</sup>.

- Al cabo de una semana la trazodona, con respecto a placebo, redujo en 10,2 minutos la latencia de inicio al sueño (reducción menor que la del zolpidem) y aumentó la duración del sueño en 21,8 minutos. Ambas variables fueron medidas por el propio paciente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, pero no se consideraron clínicamente relevantes.
- A las dos semanas mantuvo el aumento de duración del sueño, aunque ya no se observó beneficio en cuanto a reducción del tiempo de latencia de inicio al sueño<sup>2,5</sup>.

### INSOMNIO SECUNDARIO

El insomnio secundario puede ser causado por enfermedades psiquiátricas o determinadas situaciones clínicas, factores medioambientales, cambios en el ritmo circadiano o el uso de ciertos medicamentos.

En este tipo de insomnio la trazodona durante un periodo corto de tiempo (6-12 semanas) y a dosis bajas (50-100 mg/día) disminuye el periodo de latencia del sueño y aumenta el tiempo que el paciente pasa dormido, sin haberse encontrado una mejora significativa de la eficacia, aunque sí de la percepción del paciente en relación a la calidad del sueño<sup>3,6</sup>.

Una revisión publicada en la revista *Pharmacological Reviews* en 2018 recoge ensayos clínicos randomizados y con grupo control en pacientes con insomnio secundario a diferentes situaciones clínicas<sup>2</sup>:

- **Insomnio secundario a depresión mayor.** En un ensayo clínico de seis semanas en 225 pacientes, en el que se comparaba trazodona (294-300 mg/día) frente a venlafaxina (160 mg/día) y placebo, la trazodona mejoró más los ítems de la escala de depresión de Hamilton relacionados con el insomnio, mientras que la venlafaxina mejoró más los relativos a inhibición psicomotora. En cuanto a efectos adversos, hubo más abandono del tratamiento en el grupo de trazodona por mareos y en el de venlafaxina por náuseas. En dos revisiones en las que se analizaron mayoritariamente pacientes con depresión mayor, se concluye que la evidencia de eficacia de la trazodona es limitada, a pesar de haberse observado un incremento en la duración total del sueño. Esto unido a la alta tasa de discontinuación por eventos adversos (sedación, mareos, afectación psicomotora e incluso priapismo en 1/6000 pacientes) hace que su balance beneficio-riesgo en este grupo de población sea incierto.
- **Insomnio inducido por antidepresivos.** De tres estudios de 17, 12 y 7 pacientes, sólo en dos se observa cierta eficacia con respecto a placebo en determinados parámetros del sueño.
- **Insomnio secundario a dependencia alcohólica o a opioides.** Se desaconseja su uso en estos pacientes, por no haberse observado eficacia, en el caso de pacientes en tratamiento con metadona, y por empeorar la abstinencia durante la desintoxicación alcohólica.

En pacientes con demencia son frecuentes las alteraciones del sueño, por lo que el uso de antidepresivos con efecto sedante podría tener interés. En un ensayo clínico pequeño con 30 pacientes con enfermedad de Alzheimer, de 2 semanas de duración, se observa una mejora en el tiempo total del sueño nocturno en los tratados con 50 mg/día de trazodona con respecto al grupo placebo. Se considera evidencia de baja calidad<sup>2,7,8</sup>.

## OTROS USOS: SÍNTOMAS COGNITIVO-CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

Por último, destacar que algunos autores consideran que los antidepresivos podrían ser eficaces para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia.

Una revisión sistemática recoge datos de tres ensayos clínicos con 28, 149 y 31 pacientes con demencia, enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal, respectivamente, en los que la trazodona 250-300 mg/día se compara con haloperidol 5 mg/día (en dos ensayos) y placebo (un ensayo). Concluye que, teniendo en cuenta los riesgos de los antipsicóticos, los antidepresivos podrían considerarse una alternativa en estos pacientes<sup>9</sup>.

En un estudio de base poblacional (base de datos de atención primaria BIFAP) realizado con mayores de 65 años en España se observó que el consumo de trazodona se había multiplicado por cinco entre 2002 y 2011, siendo sus principales usos: depresión (21%), demencia (20%), insomnio (16%) y ansiedad (9%). En mayores de 75 años la trazodona se utilizó mayoritariamente para tratar determinados síntomas asociados a la demencia (irritabilidad, ansiedad y agresión verbal). Pese a su uso extendido, no encuentran evidencia suficiente que lo respalde<sup>10</sup>.

## SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la trazodona está bien establecido y documentado<sup>11</sup>, aunque hay que tener en cuenta que la mayor parte de los estudios con este fármaco estuvieron enfocados a su uso para el tratamiento de trastornos depresivos. En general, es un fármaco seguro, bien tolerado y con un perfil de seguridad que difiere del de otros hipnóticos.

Las **reacciones adversas más comunes** son de carácter leve: mareos, somnolencia, fatiga, cefalea, sequedad de boca, nerviosismo, diarrea y síncope, entre otros. Debe evitarse la conducción durante el tratamiento<sup>3,12,13</sup>.

Si bien para el insomnio la dosis empleada es más baja que la que se utiliza para tratar síndromes depresivos, hay que tener especial cuidado con la **población anciana**, más propensa a sufrir hipotensión ortostática por la disfunción autonómica debida a la edad (mayor riesgo de caídas, especialmente de noche)<sup>1</sup>. En esta población se ha descrito también alteración de la memoria, equilibrio y la fuerza muscular al despertar<sup>3</sup>.

En cuanto a **interacciones con otros fármacos**, puede intensificar el efecto sedante de antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos, por lo que en caso de uso conjunto se recomienda usar dosis más bajas y evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. Además, se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (confusión/agitación, diarrea, fiebre, sudoración, descoordinación motriz) por la administración con otras sustancias serotoninérgicas, como antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN o IMAO), triptanes y neurolépticos. Incluso, se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte por la administración con neurolépticos. En estos casos se debe discontinuar inmediatamente la trazodona e iniciar tratamiento de soporte de los síntomas<sup>11,13</sup>.

La trazodona tiene un efecto anticolinérgico no muy potente y se considera uno de los antidepresivos con mejor perfil cardiotoxicológico, si bien, se ha asociado con un mayor riesgo de **alargamiento del intervalo QT**, que puede ocasionar arritmias graves como la *torsade de pointes*<sup>14,15</sup>. Este riesgo aumenta con la edad y con la presencia de comorbilidades, especialmente cardiovasculares. Esta asociación se ha demostrado especialmente en casos de sobredosis de trazodona, ya que a dosis terapéuticas la evidencia relacionada con este riesgo no es del todo consistente. Por una parte, un estudio llevado a cabo con 36 voluntarios sanos mostró asociación entre el consumo de trazodona y el alargamiento del intervalo QT, sin observar diferencias significativas entre sexos, siendo éste una reacción adversa frecuente (38%)<sup>16</sup>, mientras que otro, realizado en una muestra de ancianos en tratamiento con dosis de 12,5 a 300 mg/día de trazodona no encontró asociación con el alargamiento del intervalo QT<sup>17</sup>.

Es importante destacar que la trazodona ha demostrado aumentar el riesgo de **ideación suicida**, no sólo en pacientes deprimidos. Un estudio realizado para comparar el perfil de seguridad de los medicamentos para el tratamiento del insomnio en adultos mostró que los sujetos que tomaron trazodona (< 200 mg) presentaron un riesgo de ideación suicida mayor con respecto a los que tomaron zolpidem (HR 1,61 IC 1,07-2,43). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la ideación suicida entre zolpidem y otros fármacos con efecto sedante (benzodiazepinas, antihistamínicos)<sup>18</sup>.

Otros efectos adversos que se han notificado con muy baja frecuencia son: priapismo (0,1-0,01%), aumento de la libido, malestar gástrico, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, sangrado, hiponatremia, glaucoma de ángulo agudo y manía/hipomanía (3). Como sucede con otros antidepresivos, al finalizar el tratamiento se recomienda una reducción gradual de la dosis para evitar o minimizar la aparición de un síndrome de retirada<sup>13</sup>.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El insomnio es uno de los trastornos psiquiátricos que los profesionales de Atención Primaria se encuentran con más frecuencia en su práctica clínica diaria. El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o no tener un sueño reparador, durante al menos un mes. Esta alteración provoca malestar clínicamente significativo, así como deterioro social, laboral o de otras áreas de la vida del individuo. Su tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: higiene del sueño, intervenciones psicológicas y tratamiento farmacológico. Aunque las terapias cognitivo-conductuales son el tratamiento de elección, la prescripción y el uso de fármacos para el insomnio está muy extendido<sup>19</sup>.

Las benzodiazepinas y los hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona, zaleplón) son los fármacos de primera línea, si bien, se recomiendan a corto plazo y a la dosis más baja posible, debido a su perfil de reacciones adversas y al riesgo de desarrollar tolerancia y dependencia, así como síndrome de retirada. Por ello, se ha extendido el uso de otros medicamentos, como los antidepresivos tricíclicos, la melatonina o la trazodona.

La trazodona es un antidepresivo con efecto sedante, que se emplea en nuestro país no solo en depresión, sino además en indicaciones aún no contempladas en su ficha técnica, como el insomnio. No parece modificar de forma importante la arquitectura del sueño y tiene bajo potencial para desarrollar dependencia, aspectos que le

hacen atractivo para su uso, especialmente en ancianos, en quienes las benzodiazepinas y los hipnóticos Z tienen múltiples inconvenientes.

No obstante, la evidencia que se dispone de su eficacia en esta indicación es escasa, y proviene sobre todo de ensayos clínicos pequeños y a corto plazo, en pacientes con trastornos depresivos. Por otra parte, precisamente debido a la escasez de estudios realizados para el tratamiento del insomnio no asociado a depresión, y a que las dosis utilizadas en ellos son menores que las recomendadas como antidepresivo, no se pueden extraer conclusiones acerca de su balance beneficio-riesgo.

En su mayoría, las guías consideran que la evidencia es insuficiente para recomendarla en población general o en ancianos con insomnio crónico. El uso de antipsicóticos o antidepresivos sedantes (como la trazodona) sólo está justificado cuando existe una patología concomitante<sup>20</sup>. Podría ser una opción terapéutica en pacientes que no responden bien a los fármacos de primera línea. Se recomienda su uso en monoterapia, a dosis más bajas que las empleadas habitualmente para el tratamiento de la depresión y durante periodos cortos o de forma intermitente, teniendo en cuenta las características del paciente<sup>5,8,19-21</sup>.

Finalmente, es oportuno recordar que el uso de la trazodona o cualquier medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica (distintas indicaciones, posología, grupo de población, etc.) requiere cumplir las condiciones que establece el Real Decreto 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Para el uso fuera de ficha técnica, que debe ser excepcional, el médico debe justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento, notificar las sospechas de reacciones adversas, informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito. El hecho de haberse generalizado el uso fuera de ficha técnica de un medicamento no exime del cumplimiento de esta normativa.

## CONCLUSIONES

1. La evidencia científica que se dispone sobre el uso de trazodona para el insomnio es limitada, siendo en su mayor parte ensayos clínicos con pocos pacientes, generalmente con trastornos depresivos de base.
2. Las principales guías de práctica clínica no la recomiendan como tratamiento del insomnio, especialmente a largo plazo.
3. Puede valorarse su uso cuando las terapias cognitivo-conductuales no han surtido efecto o se toleran mal los hipnóticos, teniendo en cuenta las características del paciente, durante un período corto de tiempo y a dosis bajas.
4. Por su perfil de seguridad se debe tener especial precaución en ancianos y pacientes con patología cardíaca.
5. El uso de trazodona para el insomnio no se encuentra entre las indicaciones de la ficha técnica, por lo que requiere cumplir los requisitos normativos (uso excepcional, justificación en la historia clínica y solicitud de consentimiento informado al paciente).



## BIBLIOGRAFÍA

1. Alcántara MA, Gutiérrez A, Hernández M et al. Trazodona, un antidepresivo atípico con propiedades ansiolíticas y sedantes. *Arch Neurocién (Mex)*.2009; 14 (4): 249-257.
2. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197–245.
3. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: A systematic review. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(7–8):24–34.
4. Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSMIII-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 1998; 13 (3) 191-198.
5. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307–49.
6. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2018;45:25-32.
7. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;(3): CD009178.
8. Banco de Preguntas Preevid. En pacientes que consultan por insomnio ¿la trazodona es más beneficiosa que las benzodiacepinas? *Murciasalud*, 2018. Disponible en <http://www.murciasalud.es/preevid/22484> [fecha de acceso: 5/5/2021].
9. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011;26(3):169–83.
10. Macías D, Huerta C, García P et al. Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)*. 2018; 11(4): 208-215.
11. Ficha técnica Deprax®. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [acceso 3 de marzo de 2021].
12. Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med*. 2017;129(1):140–8.
13. Pandya D, Tran M, Verduzco-Gutierrez M. Clinical relevance of pharmacogenetics in serotonin syndrome. *Case Rep Psychiatry*. 2020; 2020:8860434.
14. Umekawa S, Evans T. 212: You make my heart race: Torsades de pointes due to trazodone overdose treated with overdrive pacing. *Crit Care Med*. 2020;48(1):88.
15. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. Effect of trazodone on hERG channel current and QT-interval. *Eur J Pharmacol*. 2005;510(1-2):75-85.
16. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-Fernández N, et al. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Pharmacogenomics*. 2017;18(16):1491-1502.
17. Armstrong SEM, Brown HK, Shorey C, Madan R, Szabuniewicz C, Koh S, et al. No association between trazodone and corrected-QT prolongation in older adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):528–30.
18. Lavigne JE, Hur K, Kane C, Au A, Bishop TM, Pigeon WR. Prescription medications for the treatment of insomnia and risk of suicide attempt: A comparative safety study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(8):1554–63.
19. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.*
20. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700.
21. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et al. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016; 165(2):125-33.

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.  
I.S.S.N.: 2530-8939