

Abordaje del insomnio en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, una revisión narrativa

Approach to insomnia in patients with advanced oncological disease, a narrative review

Laura Sofía Madroñero Pinzón MD.^{1,*} , María Alejandra Umbacia Parra MD.²

¹ Residente de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia.

² Docente Pontificia Universidad Javeriana, Profesor Clínico Adjunto, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Fuente de financiamiento: Ninguna.

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fecha de recepción: 03 de agosto de 2025 / Fecha de aceptación: 16 de septiembre de 2025

ABSTRACT

Insomnia is the most common sleep disorder in cancer patients, affecting quality of life and associated with other conditions such as depression, anxiety, and fatigue. There are predisposing, precipitating, and perpetuating factors associated with insomnia that are particularly prevalent in cancer patients, in whom insomnia is explained by alterations in the circadian cycle and by a proinflammatory state secondary to cancer that makes it difficult to fall asleep. In recent years, there have been advances in the diagnosis and management of insomnia in this population. However, its approach remains a challenge as it is an underdiagnosed condition and is associated with other uncontrolled symptoms derived from cancer and its treatments, especially in advanced and terminal disease. This review provides an overview of the approach to insomnia in patients with advanced cancer, including the impact and consequences of this condition. Translated with DeepL.com (free version). **Materials and Methods:** A search for articles and studies related to the topic was carried out in the following databases: Pubmed, Clinical Key, Chocrane, ProQuest, Embase and Google scholar.

Keywords: Insomnia, sleep problems, cancer patients, oncology patients, palliative care, advanced cancer, terminal cancer.

RESUMEN

El insomnio es el trastorno de sueño más común en pacientes con cáncer, afecta la calidad de vida y se asocia con otras condiciones como depresión, ansiedad y fatiga. Existen factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes asociados que están presentes especialmente en los pacientes oncológicos, en los cuales el insomnio se explica por alteraciones del ciclo circadiano y por un estado proinflamatorio secundario al cáncer que dificulta la conciliación del sueño. En los últimos años ha habido avances en el diagnóstico y manejo del insomnio en este grupo poblacional. Sin embargo, su abordaje continúa siendo un reto al ser una condición subdiagnosticada y al asociarse con otros síntomas no controlados derivados del cáncer y sus tratamientos, especialmente en enfermedad avanzada y en fase terminal. En esta revisión, se presenta una visión general a cerca del abordaje del insomnio en pacientes con cáncer avanzado, incluyendo el impacto y consecuencias de esta entidad. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos y estudios relacionados con el tema en las bases de datos Pubmed, Clinical Key, Chocrane, ProQuest, Embase y Google académico.

Palabras clave: Insomnio, problemas de sueño, pacientes con cáncer, pacientes oncológicos, cuidados paliativos, cáncer avanzado, cáncer terminal.

*Autor de correspondencia:

Laura Sofía Madroñero Pinzón

laura-madronero@javeriana.edu.co

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-8917>

ISSN: 0719-6792



Introducción

Los trastornos del sueño son un problema frecuente en pacientes que padecen de algún tipo de cáncer, siendo el insomnio el más común y clínicamente significativo[1]. La salud del sueño en pacientes oncológicos influye en varios dominios, como en el sistema inmunológico, la función neuroendocrinológica y la función cognitiva[1]. El insomnio contribuye a la carga sintomática del cáncer y perjudica la calidad de vida del paciente, afectando además a cuidadores y familiares. La falta de definiciones estándares y pautas de tratamiento dificulta el manejo de esta entidad y la relación del insomnio con distintas condiciones médicas crónicas en pacientes oncológicos tiene como resultado que la investigación del insomnio en presencia estas condiciones, se caracterice por un alto grado de complejidad[2],[3].

Además, trastornos como el insomnio suelen ser un problema subdiagnosticado y poco tratado en pacientes con cáncer, puesto que no siempre los médicos tratantes indagan sobre los problemas del sueño, subestiman su impacto o se centran en problemas más urgentes. Los pacientes también pueden evitar hablar de sus problemas con el sueño, al considerar algunos que no dormir adecuadamente es esperable e intratable, teniendo en cuenta la gravedad de su diagnóstico[4]. El objetivo de esta revisión es dar a conocer una visión general y crítica acerca del abordaje del insomnio en pacientes con cáncer avanzado durante los últimos años e identificar áreas de intervención que requieren de mayor estudio, con el fin de mejorar la calidad de sueño en pacientes con enfermedad oncológica avanzada.

Definición

El insomnio se define como la dificultad para conciliar y/o mantener el sueño que causa angustia y tiene un impacto negativo en el funcionamiento diario. Es una dolencia heterogénea que puede tener además las siguientes características: dificultades para permanecer dormido (con despertares nocturnos prolongados), despertar temprano en la mañana (con incapacidad para reanudar el sueño) o una queja subjetiva de sueño no reparador. La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño agrupa los insomnios en 3 categorías[2].

1. Disomnias: dificultad para iniciar o mantener el sueño o somnolencia excesiva.
2. Parasomnias: conductas o sensaciones anormales durante el sueño.
3. Trastornos del sueño que acompañan a trastornos mentales, neurológicos u otros trastornos médicos.

Epidemiología

Hasta el 95% de los pacientes presentan alteraciones del sueño durante la enfermedad, el tratamiento, la supervivencia y cerca del final de la vida[1]. El insomnio se ha descrito en casi la mitad de los pacientes con algún diagnóstico oncológico. Entre el 25% y el 59% de los pacientes con cáncer han informado dificultades graves para dormir, lo cual corresponde al doble de la tasa descrita en la población general[5]. El insomnio aumenta en los días previos al fallecimiento y afecta a al menos uno de cada tres pacientes que reciben cuidados paliativos. En pacientes con cáncer avanzado, el insomnio es uno de los síntomas

más frecuentes y genera estrés significativo en el 40% - 60% de casos[6]. Entre las neoplasias en las que se presenta este fenómeno principalmente se encuentran pulmón, mama y cáncer de cabeza y cuello[7]. Un metaanálisis reciente estimó que la prevalencia de insomnio en el cáncer de cabeza y cuello (larínge, farínge, senos nasales, cavidad oral, tiroides) es del 29% antes de la quimioterapia, del 45% durante el tratamiento y del 40% posterior al tratamiento[7].

Factores de riesgo

Según el modelo de las 3- P de los factores de riesgo de insomnio, existen factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes relevantes para su desarrollo y mantenimiento en donde interactúan factores generales y específicos asociados al cáncer[1].

Entre los factores predisponentes para el insomnio están los factores genéticos, fisiológicos y psicológicos que facilitan la susceptibilidad a los individuos de padecer de trastornos relacionados con el sueño. Estos incluyen: edad avanzada; sexo femenino; personalidad propensa a la ansiedad; antecedentes familiares o personales de insomnio, ansiedad o depresión, y la alteración del ritmo circadiano[1]. Los pacientes que padecen de ansiedad suelen tener mayores dificultades para conciliar el sueño, además de una propensión a tener un sueño menos reparador y pesadillas frecuentes, mientras que la depresión también se asocia con insomnio de despertar temprano y fatiga[8]. Los pacientes que han tenido insomnio antes del cáncer tienen un mayor riesgo de experimentarlo cuando desarrollan la enfermedad. Por otra parte, a diferencia de la población general, donde el género femenino es un predictor conocido de insomnio, el género no parece ser un predictor de insomnio en pacientes con cáncer avanzado[9].

Entre los factores precipitantes se encuentran factores estresantes fisiológicos, ambientales y psicológicos que interactúan con los factores predisponentes para producir síntomas agudos de insomnio[1]. Quienes padecen de cáncer suelen estar expuestos a diferentes tipos de factores desencadenantes del insomnio a lo largo de la trayectoria de la enfermedad. Algunos ejemplos son el estrés y la angustia relacionados con el diagnóstico de cáncer y los tratamientos contra el cáncer[10] (ya que algunos pueden alterar los niveles de citocinas inflamatorias, alterar los ritmos circadianos la terapia hormonal), la cirugía y la hospitalización[1],[9].

Los pacientes a menudo atribuyen los trastornos del sueño a síntomas no controlados como el dolor (el cual puede influir negativamente en el inicio y el mantenimiento del sueño), diferenciando a quienes padecen de trastornos del sueño relacionados con este síntoma con quienes padecen de insomnio primario[11]. Los pacientes con cáncer avanzado que se encuentran hospitalizados se encuentran en una condición de vulnerabilidad donde experimentan una carga de síntomas alta y fluctuante, además de frecuentemente estar demasiado débiles para informar sobre el sueño debido a la enfermedad, al deterioro cognitivo asociado y algunos medicamentos que pueden alterar su función psicomotora, la concentración y el estado de ánimo[12].

Por otro lado, los medicamentos utilizados para el control de síntomas en cuidados paliativos, como los opioides o los corticosteroides, pueden influir negativamente en el sueño[9]. De

los opioides específicamente, hay que recordar que son medicamentos ampliamente utilizados en pacientes oncológicos con capacidad de causar depresión respiratoria, empeorar trastornos como la apnea obstructiva del sueño causando episodios de hipoxia, despertares y sueño fragmentado, además de provocar sedación diurna alterando el ciclo circadiano[4].

El insomnio también puede exacerbar afecciones médicas comórbidas con el cáncer como el dolor, las comorbilidades psiquiátricas, la fatiga diurna, el uso de opioides (que contribuyen a la sedación diurna), los trastornos respiratorios del sueño, el uso indebido de fármacos estimulantes o de alerta y las siestas diurnas[13]. En cuidados paliativos, adicionalmente se ha descrito que la disnea tiene una asociación significativa con el insomnio al ser una causa de la alteración del sueño, y también se han hecho estudios comparando la ausencia o presencia de somnolencia diurna en pacientes con insomnio de moderado a severo, sin embargo, la literatura sobre la relación entre la somnolencia diurna y el insomnio en los cuidados paliativos es escasa[14].

Por último, los factores perpetuantes incluyen factores conductuales, cognitivos y ambientales que influyen en el mantenimiento y la exacerbación del insomnio. Entre estos se encuentran conductas y creencias desadaptativas que los pacientes usan para enfrentar las dificultades del sueño (Figura 1). Algunas de estas conductas incluyen pasar mucho tiempo en la cama, tomar siestas diurnas de forma frecuente y prolongada, tener un horario de sueño irregular y la inactividad física[1]. Así mismo, los daños relacionados con la incapacidad de dormir y las consecuencias diurnas de un sueño deficiente puede aumentar la excitación mental y fisiológica que contribuye a la catastrofización y en consecuencia retrasa el inicio del sueño, además de causar despertares frecuentes y prolongados en pa-

cientes oncológicos[1]. En la población en general, el insomnio a menudo puede preceder a la depresión y contribuir a la intensidad y persistencia de la fatiga[11]. Un estudio cualitativo realizado en la Universidad Autónoma de Barcelona que tuvo como objetivo identificar las preocupaciones de los pacientes con insomnio en etapa terminal en una unidad de cuidados paliativos, encontró que el 87,5% de los pacientes manifestó tener preocupaciones nocturnas que generaban dificultades para conciliar o mantener el sueño. Esto aumenta el distrés del paciente con insomnio disminuyendo su calidad de vida[6].

Como consecuencia, además, quienes duermen inadecuadamente tienen mayor probabilidad de desarrollar fatiga y alteraciones en el estado del ánimo que pueden interferir con la actividad general, las relaciones sociales y el disfrute de la vida[15].

Fisiopatología

El desarrollo del insomnio tiene que ver con la interacción compleja entre la activación cognitiva psicológica, la alteración de los mecanismos circadianos y homeostáticos, y la disminución de la función del interruptor sueño-vigilia. Durante el sueño, se produce una transición lenta entre las etapas del sueño REM (movimientos oculares rápidos por sus siglas en inglés) caracterizada por una alta actividad cerebral y los ciclos del sueño no REM, en los que la actividad cortical es baja[16].

El estado de vigilia es el resultado de la actividad ascendente en varios núcleos del tronco encefálico y del hipotálamo posterior, en lo que se conoce como el Sistema de Activación Reticular Ascendente (SARA)[16]. La transición entre la vigilia y el sueño está regulada por el hipotálamo, en donde se encuentran neuronas que contienen orexina y son sensibles a señales

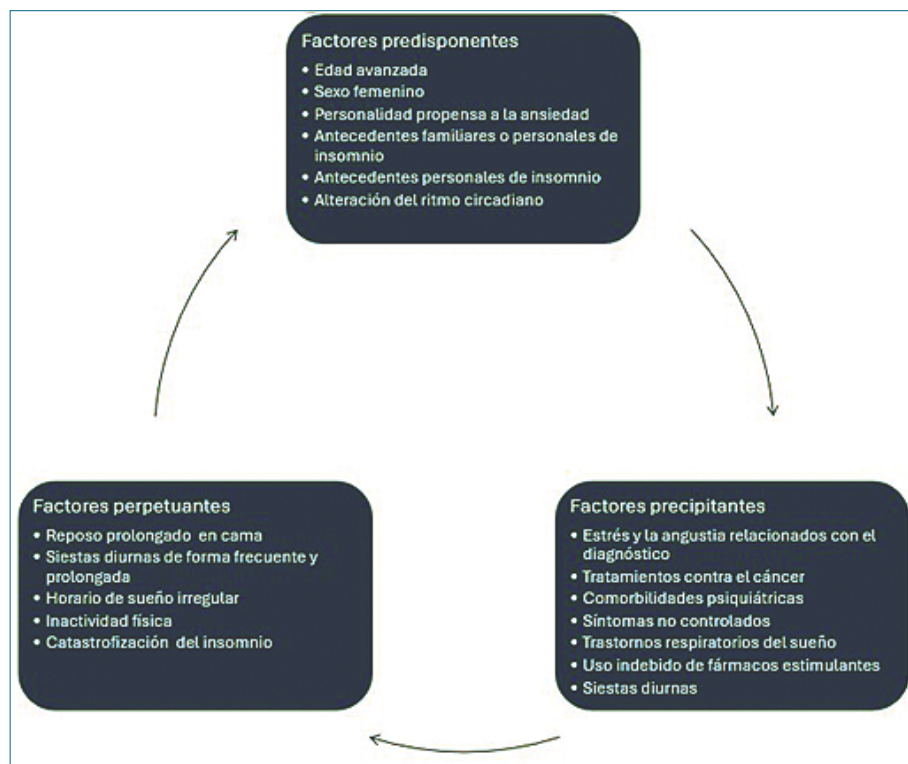


Figura 1. Factores de riesgo para desarrollo y mantenimiento del insomnio en cáncer.

periféricas de grelina, leptina, citocinas, glucosa, aminoácidos y a cambios extracelulares de pH y pCO₂. Estas neuronas se proyectan a los centros de activación hipotalámicos y del tronco encefálico y refuerzan funcionalmente su actividad durante la vigilia. Adicionalmente, determinan cambios fisiológicos relevantes para el cáncer que se asocian a una mayor activación del sistema nervioso simpático, provocando un aumento de la activación cortical y una alteración de los ritmos circadianos[7],[16]. La señalización orexinérgica mantiene la vigilia durante el día mediante la despolarización continua en los núcleos cerebrales que promueven la vigilia, mientras que la desactivación del sistema de orexinas permite consolidar el sueño durante la noche[16]. Durante el sueño, el núcleo preóptico ventrolateral inhibe el SARA a través de dos neurotransmisores inhibidores: el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la galanina. El GABA es el neurotransmisor que más promueve el sueño, mientras que la noradrenalina y la dopamina promueven la vigilia. La serotonina por otra parte, es necesaria tanto para un sueño óptimo como para la vigilia[16] (Figura 2).

En los pacientes con cáncer hay un estado inflamatorio persistente donde se liberan citoquinas proinflamatorias, las cuales activan la microglía y esto que a su vez pueden inducir una reacción neurotóxica de los astrocitos. Algunos tumores producen interleucina-1 beta (IL-1 b) en altas cantidades, que inhibe el sueño REM, promueve el sueño no REM y afecta a numerosos neurotransmisores involucrados en el sueño, principalmente el GABA. Además, algunos cánceres como el de mama, próstata, páncreas, ovario, pulmón y colorrectal a se asocian a una mayor producción de leptina, la cual puede activar neuronas orexinérgicas y está implicada en el aumento de la proliferación de células cancerosas, y por ende en el aumento de producción de interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , las cuales igualmente pueden reducir el sueño REM[7].

Diagnóstico

La investigación clínica del sueño debe incluir evaluaciones compuestas del sueño con una combinación de registros ob-

jetivos como la polisomnografía (PSG) y la actigrafía, así como mediciones subjetivas de resultados informados por el paciente (autoinforme) para brindar información detallada sobre los trastornos del sueño. Además, el monitoreo del sueño debe brindar información sobre una serie de métricas relevantes, incluida la latencia del inicio del sueño, el estado de vigilia después del inicio del sueño, el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño (porcentaje de tiempo dormido de la cantidad de tiempo pasado en la cama) y la calidad del sueño, lo que refleja una evaluación global subjetiva del sueño de cada noche[12].

La mayoría de los estudios del sueño en pacientes con cáncer avanzado utilizan el autoinforme. Los autoinformes reflejan no solo las variables cuantitativas del sueño, como el sueño total, sino también la experiencia del sueño de los pacientes. El autoinforme también es más factible que los registros objetivos. Sin embargo, el uso de mediciones objetivas del sueño está aumentando[12].

En pacientes que se encuentran internados en unidades de cuidados paliativos, el planteamiento de una única pregunta tal como: "¿Ha padecido insomnio desde su ingreso?" podría ser un método sensible para detectar el insomnio. Sin embargo, utilizar una sola pregunta puede ser insuficiente para la evaluación del insomnio en pacientes con cáncer, ya que puede tener poca sensibilidad y especificidad[14]. Es por esto, que existen hoy en día escalas como la Escala de Alteración del Sueño (SDS por sus siglas en inglés) que evalúa la presencia de insomnio moderado a severo. Entre sus ventajas se encuentra que es fácil y rápida de administrar y que brinda información sobre los tres ítems del sueño: conciliar el sueño, despertarse durante la noche y despertarse temprano[14]. Adicionalmente, existe el Cuestionario de Evaluación de Síntomas de Edmonton (ESAS) que tiene un ítem por cada síntoma común en cuidados paliativos, incluyendo un solo ítem de insomnio, lo que puede reducir la carga del paciente, especialmente cuando las evaluaciones clínicas se repiten necesariamente en la práctica diaria[17].

Otros instrumentos comúnmente utilizados son el Índice de Gravedad del Insomnio (ISI por sus siglas en inglés) el cual se compone de 7 ítems, es un método fiable para medir la calidad

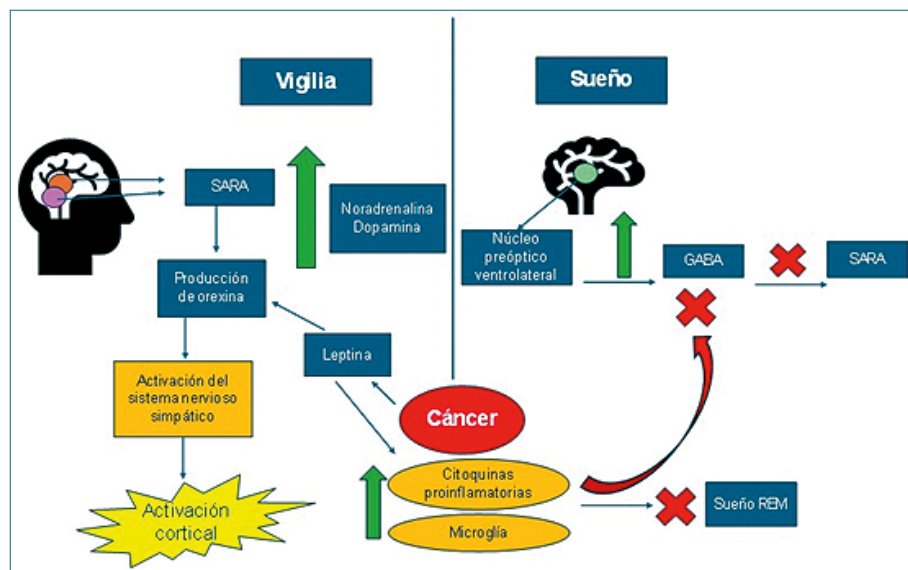


Figura 2. Resumen de la fisiopatología del insomnio en cáncer. SARA: Sistema de Activación Reticular Ascendente. GABA: ácido γ -aminobutírico.

del sueño percibida subjetivamente, y puede recomendarse a profesionales clínicos e investigadores; además del Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9), el cual está diseñado para medir la depresión, sin embargo, uno de sus ítems se refiere al sueño[18].

Tratamiento

En los cuidados paliativos se recomiendan intervenciones multidimensionales donde se aborden factores biológicos, psicológicos, sociales y espirituales para tratar el insomnio combinando estrategias farmacológicas y no farmacológicas (incluidas las intervenciones espirituales). La capacitación de los profesionales de cuidados paliativos en temas espirituales también resulta en una mejora de la calidad del sueño en los pacientes[19].

En el caso del insomnio crónico en general, el enfoque de tratamiento estándar de oro es la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), además de las intervenciones en el estilo de vida dirigidas a la mejoría del insomnio y sus síntomas relacionados[20]. Se recomienda aconsejar a los pacientes que establezcan un horario que priorice durante el día la actividad, la luz y evite las siestas y la cafeína. Por el contrario, en la noche se aconseja que el dormitorio esté oscuro, cómodo y tranquilo[21].

Para los pacientes con insomnio intratable, es importante considerar otros trastornos del sueño subyacentes, como el síndrome de piernas inquietas o la apnea del sueño, entre otros trastornos médicos o psiquiátricos subyacentes[21].

Manejo no farmacológico

Terapia Cognitivo Conductual para el Insomnio (TCC-I)

Es recomendada como tratamiento de primera línea para el insomnio crónico, puesto que ofrece un beneficio más duradero y menos efectos adversos en comparación con la farmacoterapia. Ha demostrado eficacia para el insomnio en pacientes con afecciones médicas coexistentes, como el dolor crónico y el cáncer de mama. Esta intervención tiene cinco componentes potenciales[13],[16].

1. La restricción del sueño: aborda el desajuste entre la oportunidad de dormir y la capacidad de dormir.
2. El control de estímulos: tiene que ver con la preparación del escenario adecuado para provocar la fisiología del sueño en oposición a la fisiología de la vigilia.
3. La higiene del sueño: sirve para promover conductas y prácticas que facilitan el sueño y para evitar aquellas que se cree que contribuyen al insomnio. Un ejemplo, es limitar el uso de pantallas a la hora de acostarse, ya que la luz brillante de los dispositivos estimula la vigilia y la luz azul de onda corta de los dispositivos electrónicos interfiere con la secreción natural de melatonina, puesto que la exposición a la luz nocturna interfiere con los ritmos circadianos al suprimir su la producción.
4. La reestructuración cognitiva: se utiliza para identificar y abordar pensamientos y creencias que pueden contribuir al desarrollo de conductas que producen despertares y/o ansiedad por el desempeño.
5. El entrenamiento de relajación: se utiliza para reducir el despertar autónomo periférico y facilitar el despertar mental.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red evaluó los efectos de la TCC-I sobre el insomnio en pacientes con cáncer y concluyó que esta terapia redujo la gravedad del insomnio, la latencia del inicio del sueño, el despertar tras el inicio del sueño y aumentó la eficiencia del sueño, aunque concluyeron que se necesita más evidencia para evaluar estos efectos a largo plazo[22].

Aunque la TCC-I es recomendada como tratamiento no farmacológico de primera línea para el manejo del insomnio crónico incluso en pacientes con cáncer, una proporción significativa de pacientes puede no tener acceso a proveedores de TCC-I capacitados ni a los recursos para asistir a un curso completo de TCC-I, lo que dificulta su implementación[23]. Por lo anterior, se han desarrollado protocolos breves, como el Tratamiento Conductual Breve del Insomnio (TCBI), que utiliza principalmente los componentes conductuales de la TCC-I en pacientes con cáncer[23].

Ejercicio

En la actualidad, hay evidencia suficiente para recomendar el ejercicio para mejorar los trastornos del sueño en los pacientes con cáncer, el cual se podría complementar con otras terapias. Algunos estudios han indicado mejoras en la calidad del sueño con el ejercicio en mujeres con cáncer de mama y en pacientes con cáncer de pulmón[20]. Un metaanálisis sobre el ejercicio para problemas de sueño en pacientes con cáncer concluyó que la intervención con ejercicios, especialmente aeróbico, tiene un efecto positivo en la latencia y en el inicio del sueño en pacientes con cáncer. Las principales sugerencias son que los programas de ejercicio aeróbico de 4 a 8 semanas con un volumen semanal de entre 80 y 149 minutos por semana pueden contribuir a un efecto positivo de mediano a grande en el sueño durante o después del período de tratamiento contra el cáncer[24]. La evidencia actual respalda el beneficio general del ejercicio para mejorar el sueño en adultos con cáncer. Sin embargo, se necesita investigación adicional para verificar el efecto del ejercicio (teniendo en cuenta tipo, intensidad, horario) y la movilización temprana sobre la alteración del sueño en diversos grupos de pacientes y fases de la atención oncológica[25].

Dieta

Las intervenciones que combinan ejercicio más dieta han mostrado mejoras significativas en el sueño en mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, en general la evidencia de los beneficios de las intervenciones dietéticas para los trastornos del sueño en pacientes con cáncer es limitada[20].

Acupuntura y electroacupuntura

La acupuntura puede tener efectos beneficiosos en el manejo del insomnio asociado a la quimioterapia. Un ensayo clínico aleatorizado que evaluó los efectos en las pacientes con cáncer de mama e insomnio asociado a la quimioterapia dedujo que la acupuntura activa produjo mejores resultados con el tratamiento a corto plazo y el seguimiento a largo plazo en la mejora de la latencia del sueño, el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, la ansiedad, la depresión y la calidad de vida[26]. Según otros estudios, no existe evidencia concluyente de los beneficios de la acupuntura para los trastornos del sueño, sin embargo, la electroacupuntura resultó en una

mejora en la puntuación total del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh PSQI en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama[20]. Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en el año 2022 en donde se analizaron 22 estudios seleccionados, dio como resultado que hay un beneficio de la acupuntura en el sueño sin eventos adversos de gravedad en más de la mitad de los estudios (55%), especialmente en pacientes con cáncer de mama. La acupuntura produjo una mejora significativa en la puntuación total del Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) en estos pacientes[27].

Se ha demostrado que la electroacupuntura, una forma avanzada de acupuntura que implica la estimulación eléctrica de los puntos de acupuntura, tiene efectos similares e incluso superiores a los de la acupuntura tradicional y se ha estudiado sus efectos en el tratamiento del insomnio. Un metaanálisis en red incluyó 41 ensayos controlados aleatorizados con una muestra de 3.541 pacientes y tuvo como objetivo evaluar la eficacia de las intervenciones no farmacológicas para el insomnio en pacientes con cáncer. Como resultado concluyó que la electroacupuntura tiene mejoras estadísticamente significativas en los síntomas de insomnio. Entre los mecanismos propuestos para el manejo del insomnio se encuentra su capacidad de modular la actividad del sistema nervioso simpático, inhibir la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), aumentar los niveles de receptores GABA, mejorar la producción y secreción de melatonina y aliviar las comorbilidades físicas (fatiga, dolor) y psicológicas (ansiedad, depresión) asociadas a los tratamientos oncológicos[28].

Masaje

La evidencia sobre la terapia de masajes para los trastornos del sueño en el cáncer es limitada. No obstante, una serie de estudios piloto sobre diversas terapias táctiles, incluida la reflexología en poblaciones seleccionadas de sobrevivientes de cáncer, sugieren beneficios sobre la ansiedad, la relajación y el sueño[20].

Ejercicios de relajación muscular progresiva

Consiste en tensar y relajar grandes grupos musculares esqueléticos en secuencia, lo cual puede promover la relajación y mejorar la calidad del sueño al reducir la estimulación de los sistemas nervioso autónomo y central, mientras que aumenta la actividad en el sistema nervioso parasimpático. Se han encontrado resultados positivos con la realización de esta terapia durante ocho semanas en mejorar la calidad del sueño en pacientes sometidos a quimioterapia. Sin embargo, se necesitan más estudios que evalúen el efecto de esta terapia en la calidad del sueño de los pacientes con cáncer[29].

Terapias complementarias

La evidencia emergente sugiere que las terapias complementarias como el yoga y el taichí pueden ofrecer beneficios adicionales para la calidad del sueño. No obstante, estos enfoques requieren mayor validación mediante rigurosos ensayos clínicos[23]. Las intervenciones basadas en la atención plena pueden tener un efecto inmediato en el sueño con efectos que persisten hasta después de 6 meses y el yoga tiene un efecto inmediato en la alteración subjetiva del sueño en comparación con la atención habitual, al igual que la relajación (incluidas las imágenes guiadas y la relajación muscular progresiva) y la hip-

nosis, según lo indicado por un metaanálisis[20].

La Reducción del Estrés Basada en la Atención Plena (REBAP) ha demostrado resultados beneficiosos para el sueño en pacientes con cáncer En distintos estudios.

Se compone de tres aspectos[25]:

1. Prestar atención de una manera específica y con un propósito.
2. Estar en el momento presente.
3. No juzgar.

Un ensayo controlado aleatorizado comparó la eficacia en la terapia REBAP con la acupresión y la combinación de ambas técnicas para mejorar la calidad del sueño en pacientes con cáncer de mama. Este estudio demostró que estas terapias mejoran significativamente la calidad del sueño. La acupresión y la terapia combinada fueron más eficaces para mejorar la calidad objetiva y subjetiva del sueño que la REBAP sola. Sin embargo, en comparación con la acupresión, el tratamiento combinado no presentó una ventaja significativa en la mejora de la calidad del sueño[30].

La REBAP y las distintas técnicas de relajación pueden ser alternativas viables, eficaces y razonables a la TCC. Sin embargo, muchos de los estudios que las respaldan muestran heterogeneidad en los resultados incluyendo el número de sesiones y los grupos de comparación. Se necesitan más estudios que avalen sus beneficios, especialmente en condiciones como cáncer avanzado[31].

Manejo farmacológico

Existen hoy en día varias opciones de fármacos que se utilizan ampliamente para tratar el insomnio, particularmente los hipnóticos. Hay que tener en cuenta que los agentes contra el cáncer pueden compartir vías metabólicas similares con los medicamentos psicotrópicos, especialmente aquellos que involucran el sistema enzimático del citocromo P450, por lo que se deben prescribir con precaución[1]. A continuación, se mencionarán algunas de las principales opciones existentes para el tratamiento del insomnio en pacientes con cáncer.

Melatonina

La melatonina endógena se secreta por la glándula pineal y se libera en horas de la noche cuando no se reciben señales luminosas. Su liberación es inhibida por las señales luminosas diurnas recibidas por el núcleo supraquiasmático. La función fisiológica principal de la melatonina endógena es reforzar la propensión al sueño y mantener el sueño durante la noche[1]. La melatonina exógena se utiliza hoy en día ampliamente en países como Estados Unidos por su bajo perfil de efectos secundarios y su disponibilidad sin fórmula médica. Algunos ensayos han comparado la eficacia de la melatonina frente a placebo para el tratamiento del insomnio en pacientes con cáncer y todos informaron resultados estadísticamente significativos a favor de la melatonina a dosis de 3, 6 y 20 mg[1]. Una revisión sistemática concluyó que la administración de melatonina puede mejorar la calidad del sueño y el insomnio en pacientes con cáncer y que su dosis y duración de uso dependen de las condiciones y características de los pacientes, puesto que se pueden lograr mejores resultados utilizando una dosis más alta de melatonina durante un período de uso más corto (20 mg durante

10 días) durante la quimioterapia, así como una dosis más baja durante un período más largo (3 mg de melatonina durante 14-30 días) para pacientes oncológicos que no se han sometido a un tratamiento especial durante al menos un mes[32].

Los efectos positivos se pueden deber a que los pacientes oncológicos pueden tener más probabilidades de padecer de insomnio asociado con la alteración del ritmo circadiano y sus efectos beneficiosos informados están relacionados principalmente con evaluaciones auto informadas, pero también se han demostrado mejoras utilizando actigrafía[1]. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con melatonina puede causar efectos adversos leves como mareos, cefalea, náuseas y somnolencia; y se recomienda su uso durante un máximo de 13 semanas en pacientes mayores de 55 años[1]. Adicionalmente, aunque su uso en entornos hospitalarios es común, no existe evidencia suficientemente alta que respalde su uso seguro, eficaz y rentable en el manejo del insomnio de nueva aparición, la prevención del delirio y la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados[33].

Antidepresivos

Hasta el momento, desafortunadamente hay unos pocos estudios disponibles sobre el uso de antidepresivos para el tratamiento de trastornos del sueño en pacientes con cáncer[7]. A continuación, se mencionará la evidencia disponible para estos medicamentos en el manejo de insomnio.

Mirtazapina

La mirtazapina es un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico con acción sobre los receptores alfa2, 5HT2, 5HT3 y H1. Tiene capacidad de inducir el sueño y prolongar la duración de este en comparación con las benzodiazepinas. Adicionalmente, por su mecanismo de acción tiene otros beneficios en pacientes oncológicos como el tratamiento de las náuseas, la disminución de la pérdida de peso (a través del aumento del apetito) y la mejoría de los sofocos. Otra ventaja de este medicamento es que se caracteriza por escasas interacciones farmacocinéticas[5].

Amitriptilina

Es un antidepresivo tricíclico con antagonismo H1, 5HT2 y muscarínico colinérgico que se utiliza frecuentemente para el manejo del insomnio. Se recomienda su uso especialmente cuando existe un trastorno del estado de ánimo coexistente. En pacientes con cáncer se deben tener en cuenta los efectos secundarios anticolinérgicos de la amitriptilina como el estreñimiento, en pacientes con uso concomitante de opioides. Además, los antidepresivos tricíclicos podrían inhibir el CYP2C19, alterando la eficacia de la ciclofosfamida y que su administración con oxaliplatino podría aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT[5].

Trazodona

Es un antagonista e inhibidor de la recaptación de serotonina con acciones antagonistas de receptores 5HT2a, histamina H1 y alfa1 ampliamente utilizado para el manejo del insomnio en la población en general en los últimos años[34]. Sin embargo, se debe utilizar con precaución en pacientes oncológicos debido a sus efectos secundarios principales como lo son: náuseas,

estreñimiento, hipotensión ortostática, mareos, sedación y en algunos casos síndrome serotoninérgico. Se recomienda tener especial precaución en personas frágiles y de edad avanzada[5],[1].

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Puede ser una opción para mejorar el sueño en pacientes oncológicos con insomnio cuando además padecen de ansiedad y/o depresión. No obstante, por sus efectos secundarios y limitada evidencia no se consideran como fármacos de primera elección en esta población[35].

Hipnóticos

Entre estos medicamentos se encuentran las benzodiazepinas y los "fármacos Z" no benzodiazepínicos desarrollados más recientemente (p. ej., zopiclona, zolpidem, eszopiclona). Estos agentes actúan como sedantes al dirigirse al receptor de tipo A del ácido gamma-aminobutírico (GABA)[1]. Una revisión que incluyó 14 ensayos clínicos controlados concluyó que la eszopiclona es un fármaco eficaz con efectos en el inicio y el mantenimiento del sueño en pacientes de distintos grupos de edad y tipos de insomnio, ya sea el insomnio como afección primaria o comórbida[36]. Con respecto a la zopiclona en pacientes con cáncer, un ensayo clínico multicéntrico doble ciego, aleatorizado y controlado demostró que la calidad del sueño mejoró significativamente en pacientes adultos con cáncer metastásico que recibieron tratamiento a corto plazo con zopiclona en comparación con placebo con dosis titulables de 3,75 mg a 7,5 mg[37].

Distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han examinado la eficacia y seguridad de los medicamentos para dormir. En general, se informan mejoras estadísticamente significativas con benzodiazepinas en comparación con placebo tanto para los resultados del sueño auto informados como para los evaluados objetivamente[1]. Algunos estudios han comparado los efectos del uso de triazolam y eszopiclona con el placebo en pacientes con cáncer de mama y pacientes con neoplasias hematológicas respectivamente, concluyendo mejores resultados del sueño con triazolam o eszopiclona con ninguna diferencia en cuanto a eventos adversos[1].

A pesar de ser ampliamente utilizados, no se recomienda el uso de hipnóticos a largo plazo en pacientes con cáncer dado al riesgo de efectos adversos (p. ej. delirium, somnolencia, disfunción cognitiva, dependencia y tolerancia, e insomnio por abstinencia de hipnóticos)[1],[34]. Debido a la falta de estudios publicados, se sabe poco sobre los efectos específicamente en pacientes en las diferentes etapas del cáncer incluyendo enfermedad avanzada y final de la vida[1]. Sin embargo, en etapas avanzadas de la enfermedad, la preocupación por la dependencia no debe impedir la prescripción de medicamentos como las benzodiazepinas[5].

Antipsicóticos

Los antipsicóticos atípicos, como la quetiapina y la olanzapina, tienen una escasa evidencia para el manejo del insomnio. Sin embargo, tienen un efecto sedante y efecto en el aumento del apetito que podría ser deseable en pacientes que enfrentan una pérdida de peso relacionada con el cáncer. La eficacia de la quetiapina se ha descrito para el insomnio inducido por ta-

moxifeno en mujeres con cáncer de mama. El haloperidol por su parte es prescrito comúnmente para el manejo de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer y por sus efectos sedantes, su administración nocturna podría resultar útil para mejorar las dificultades del sueño[5]. Se recomienda considerar al momento de la prescripción de estos medicamentos efectos secundarios como síntomas extrapiramidales, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QTc, arritmias, hiperprolactinemia (especialmente en pacientes con cáncer de mama), reducción de su umbral epiléptico y consecuencias hematológicas. En particular, la quetiapina con oxaliplatino podría determinar un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT[5].

Cannabinoides

No existe evidencia de alta calidad para recomendar el uso de cannabis como tratamiento de primera línea del insomnio en pacientes con diagnóstico de cáncer. Sin embargo, se ha descrito que los cannabinoides pueden considerarse para el tratamiento del insomnio en casos refractarios, si no están contraindicados cuando los síntomas persisten a pesar de los tratamientos convencionales[38].

Antagonistas de receptores de la orexina

Es un péptido también conocido como hipocretina el cual en los últimos años se ha estudiado como blanco terapéutico en los trastornos del sueño. La Food and Drug Administration en EE. UU, ha aprobado los dobles antagonistas de los receptores de orexina, como almorexant y suvorexant para el tratamiento del insomnio[7],[21]. Adicionalmente, se ha venido estudiando su papel en algunos tipos de tumores, puesto que la expresión del receptor de orexina está directamente relacionada con la progresión de ciertos tipos de cáncer[7]. El lemborexant ha demostrado eficacia en el manejo de pacientes con insomnio sin aumentar el riesgo de delirio. No obstante, evidencia de sus beneficios en pacientes con cáncer[34]. Estos grupos de medicamentos presentan ventajas sobre los hipnóticos convencionales, ya que no causan delirio y causan menos depresión respiratoria; sin embargo, debido a la escasez de datos publicados sobre su uso en pacientes con cáncer, se necesitan más estudios que respalden sus beneficios[34].

Recomendaciones en la prescripción de medicamentos en enfermedad avanzada

La elección de la medicación depende de diversos factores como los que están relacionados con el paciente (p. ej., edad, comorbilidades), las características clínicas, los síntomas asociados y los factores relacionados con el fármaco (p. ej., duración de la acción, efectos secundarios). Se recomienda además que la prescripción de la medicación sea por períodos cortos (generalmente 1 semana, máximo 3 semanas). Adicionalmente, con el fin de evitar la sedación diurna se prefiere prescribir fármacos de corta duración de acción, como temazepam o zopiclona, mientras en enfermedades muy avanzadas cuando la sedación diurna es aceptable se pueden recetar medicamentos de larga duración, como flurazepam y nitrazepam.

En pacientes adultos mayores, es pertinente recordar que las benzodiazepinas y los fármacos Z deben usarse con precaución debido a sus posibles efectos secundarios (p. ej., con-

fusión, caídas). Además, los medicamentos hipnóticos deben usarse con precaución en pacientes que reciben analgésicos opioides debido a sus posibles efectos secundarios (p. ej. sedación, depresión respiratoria). Así mismo, estos medicamentos podrían causar dependencia física/psicológica y se asocian con reacciones de abstinencia clínicamente significativas[39].

Conclusión

El insomnio es un problema altamente frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer avanzado y en su desarrollo influyen diversos factores relacionados con las características del paciente y los síntomas asociados al cáncer y su tratamiento. El abordaje de esta entidad requiere un diagnóstico oportuno y un manejo que combine estrategias no farmacológicas, siendo entre ellas la más recomendada hasta el momento la TCC- I, la cual se puede complementar con terapias como acupuntura, ejercicio y terapias basadas en cuerpo y mente como reducción del estrés mediante la atención plena; con estrategias farmacológicas siendo las principales el uso de hipnóticos, melatonina, antidepresivos y antagonistas de los receptores de la orexina.

La prescripción de estos medicamentos sin embargo, se debe individualizar teniendo en cuenta los riesgos y las necesidades de cada paciente. Es pertinente la realización de más estudios de calidad para avalar la eficacia de los manejos mencionados con énfasis en pacientes oncológicos en fase terminal de la enfermedad, incluyendo a quienes se encuentren en los últimos días de vida con el fin de lograr mejores resultados en controlar este síntoma y mejorar la calidad de vida en estos pacientes y sus cuidadores.

Referencias

1. Grassi L, Zachariae R, Caruso R, Palagini L, Campos-Ródenas R, Riba MB, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Insomnia in adult patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guideline. ESMO Open. 2023 Dec;8(6):102047. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102047> PMID:38158225
2. Induru RR, Walsh D. Cancer-related insomnia. Am J Hosp Palliat Care. 2014 Nov;31(7):777–85. <https://doi.org/10.1177/1049909113508302> PMID:24142594
3. George M, Elias A, Shafiei M. Insomnia in cancer - Associations and implications. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(15):6711–4. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6711> PMID:26434899
4. Dahiya S, Ahluwalia MS, Walia HK. Sleep disturbances in cancer patients: underrecognized and undertreated. Cleve Clin J Med. 2013 Nov;80(11):722–32. <https://doi.org/10.3949/ccjm.80a.12170> PMID:24186891
5. Pinucci I, Maraone A, Tarsitani L, Pasquini M. Insomnia among Cancer Patients in the Real World: Optimising Treatments and Tailored Therapies. Volume 20. International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2023.
6. Guiteras AF, Abelló HV, Domingo JP, Danés CF, Ripoll AR, Berger R. Palliative oncological patients with insomnia: concerns of the patients and their relatives' perception. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug;18(16):8509. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph18168509> PMID:34444258

7. Mogavero MP, DelRosso LM, Fanfulla F, Bruni O, Ferri R. Sleep disorders and cancer: State of the art and future perspectives. Vol. 56, *Sleep Medicine Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2021.
8. Mercadante S, Valle A, Cartoni C, Pizzuto M. Insomnia in patients with advanced lung cancer admitted to palliative care services. *Int J Clin Pract*. 2021 Oct 1;75(10).
9. Jakobsen G, Gjeilo KH, Hjermsstad MJ, Klepstad P. An Update on Prevalence, Assessment, and Risk Factors for Sleep Disturbances in Patients with Advanced Cancer-Implications for Health Care Providers and Clinical Research. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
10. Aslan O, Sanisoglu Y, Akyol M, Yetkin S. Subjective sleep quality of cancer patients. 2010.
11. Davis MP, Khoshknabi D, Walsh D, Lagman R, Platt A. Insomnia in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014 Jun;31(4):365–73. <https://doi.org/10.1177/1049909113485804> PMID:23616275
12. Jakobsen G, Engstrøm M, Thronæs M, Løhre ET, Kaasa S, Fayers P, et al. Sleep quality in hospitalized patients with advanced cancer: an observational study using self-reports of sleep and actigraphy. *Support Care Cancer*. 2020 Apr;28(4):2015–23. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04998-5> PMID:31392550
13. Palagini L, Miniati M, Massa L, Folesani F, Marazziti D, Grassi L, et al. Insomnia and circadian sleep disorders in ovarian cancer: Evaluation and management of underestimated modifiable factors potentially contributing to morbidity. Vol. 31, *Journal of Sleep Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
14. Renom-Guiteras A, Planas J, Fariols C, Mojal S, Miralles R, Silvent MA, et al. Insomnia among patients with advanced disease during admission in a Palliative Care Unit: a prospective observational study on its frequency and association with psychological, physical and environmental factors. *BMC Palliat Care*. 2014 Aug;13(1):40. <https://doi.org/10.1186/1472-684X-13-40> PMID:25136263
15. George GC, Iwuanyanwu EC, Anderson KO, Yusuf A, Zinner RG, Piha-Paul SA, et al. Sleep quality and its association with fatigue, symptom burden, and mood in patients with advanced cancer in a clinic for early-phase oncology clinical trials. *Cancer*. 2016 Nov;122(21):3401–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.30182> PMID:27412379
16. Dopheide JA. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. Volume 26. *American Journal of Managed Care*. Ascend Media; 2020. pp. 576–84.
17. Savard J, Ivers H. Screening for clinical insomnia in cancer patients with the Edmonton Symptom Assessment System-Revised: a specific sleep item is needed. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3777–83. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4662-2> PMID:30715597
18. Schulte T, Hofmeister D, Mehnert-Theuerkauf A, Hartung T, Hinz A. Assessment of sleep problems with the Insomnia Severity Index (ISI) and the sleep item of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2021 Dec;29(12):7377–84. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06282-x> PMID:34050799
19. Nzwalo I, Aboim MA, Joaquim N, Marreiros A, Nzwalo H. Systematic Review of the Prevalence, Predictors, and Treatment of Insomnia in Palliative Care. Vol. 37, *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 957–69.
20. Ee C, Kay S, Reynolds A, Lovato N, Lacey J, Koczwara B. Lifestyle and integrative oncology interventions for cancer-related fatigue and sleep disturbances. Volume 187. *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2024.
21. Vaughn CM, Vaughn BV. Sleep and Cancer [Internet]. *Cancers* (Basel). 2025 Mar;17(6):911. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/6/911> <https://doi.org/10.3390/cancers17060911> PMID:40149249
22. Gao Y, Liu M, Yao L, Yang Z, Chen Y, Niu M, et al. Cognitive behavior therapy for insomnia in cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2022 Sep;15(3):216–29. <https://doi.org/10.1111/jebm.12485> PMID:35996803
23. Bergerot CD, Oliveira FC, Brewer B, Loscalzo M. Insomnia in Patients With Cancer: Challenges and Management Strategies. Vol. 34, *Psycho-Oncology*. John Wiley and Sons Ltd; 2025.
24. Fang YY, Hung CT, Chan JC, Huang SM, Lee YH. Meta-analysis: Exercise intervention for sleep problems in cancer patients. Vol. 28, *European Journal of Cancer Care*. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
25. Matthews EE, Tanner JM, Dumont NA. Sleep Disturbances in Acutely Ill Patients with Cancer. Vol. 28, *Critical Care Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 253–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.02.006>.
26. Zhang J, Qin Z, So TH, Chang TY, Yang S, Chen H, et al. Acupuncture for chemotherapy-associated insomnia in breast cancer patients: an assessor-participant blinded, randomized, sham-controlled trial. *Breast Cancer Res*. 2023 Apr;25(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01645-0> PMID:37101228
27. Zhang J, Zhang Z, Huang S, Qiu X, Lao L, Huang Y, et al. Acupuncture for cancer-related insomnia: A systematic review and meta-analysis. Volume 102. *Phytomedicine*. Elsevier GmbH; 2022.
28. Luo Y, He H, Cao C, Xu R, Tian X, Jiang G. Efficacy of non-pharmacological interventions on sleep quality in patients with cancer-related insomnia: a network meta-analysis. Volume 15. *Frontiers Media (SA): Frontiers in Neurology*; 2024.
29. Sari E, Gündoğdu F, Semerci R. The Effect of Progressive Muscle Relaxation Exercises on Sleep Quality in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Study. *Semin Oncol Nurs*. 2024 Apr;40(2):151620. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2024.151620> PMID:38494385
30. Liu Q, Wang C, Wang Y, Xu W, Zhan C, Wu J, et al. Mindfulness-based stress reduction with acupressure for sleep quality in breast cancer patients with insomnia undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2022 Dec;61:102219. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102219> PMID:36257214
31. González AA, Jiménez-Torres GJ, Rozman de Moraes A, Geng Y, Pawate V, Khan R, et al. Psychological Interventions for Insomnia in Patients with Cancer: A Scoping Review. Vol. 16, *Cancers*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
32. Jafari-Koulaee A, Bagheri-Nesami M. The effect of melatonin on sleep quality and insomnia in patients with cancer: a systematic review study. Volume 82. *Sleep Medicine*. Elsevier B.V.; 2021. pp. 96–103.
33. Adattini JA, Wills C, Martin JH. Melatonin: A Review of the Evidence for Use in Hospital Settings. *Pharmacol Res Perspect*. 2025 Feb;13(1):e70059. <https://doi.org/10.1002/prp2.70059> PMID:39838890
34. Saeki Y, Sumi Y, Ozaki Y, Hosonaga M, Kenmotsu Y, Onoe T, et al. Proposal for Managing Cancer-Related Insomnia: A Systematic Literature Review of Associated Factors and a Narrative Review of

- Treatment. Vol. 13, Cancer Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2024.
35. Hoang HT, Molassiotis A, Chan CW, Nguyen TH, Liep Nguyen V. New-onset insomnia among cancer patients undergoing chemotherapy: prevalence, risk factors, and its correlation with other symptoms. *Sleep Breath*. 2020 Mar;24(1):241–51. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01839-x> PMID:31016572
 36. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010703.pub2>.
 37. Jakobsen G, Sjøe K, Paulsen Ø, Kaasa S, Hjemstad MJ, Klepstad P. Zopiclone versus placebo for short-term treatment of insomnia in patients with advanced cancer—a double-blind, randomized placebo-controlled clinical multicenter phase IV trial. *Support Care Cancer*. 2022 Dec;31(1):60. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07537-x> PMID:36534165
 38. De Feo G, Case AA, Crawford GB, Hui D, To J, Sbrana A, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) guidelines: cannabis for psychological symptoms including insomnia, anxiety, and depression. Volume 31. *Supportive Care in Cancer*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023.
 39. Davies A. Sleep problems in advanced disease [Internet]. Vol. 17, *PALLIATIVE MEDICINE Clinical Medicine*. 2017. Available from: www.sleepassociation.org