



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Insomnio y el uso indebido de fármacos: una revisión
sistemática

Insomnia and drug misuse: a systematic review

Autora

Alba Serrano Arpal

Director

Víctor Martínez Loredo

Grado en Psicología

Año 2021-2022



Facultad de
Ciencias Sociales
y Humanas - Teruel
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	3-4
Introducción.....	4-6
Método.....	6-9
Resultados.....	9-11
Discusión.....	11-13
Referencias.....	14-16

Insomnio y el uso indebido de fármacos: una revisión sistemática

RESUMEN

El insomnio es un trastorno del sueño que afecta al inicio y al mantenimiento de este, provocando una mala calidad del descanso, además de un malestar clínicamente significativo, lo cual también puede derivar en otros trastornos y una peor calidad de vida en la persona. Así, para el insomnio existe tratamiento conductual, pero en ocasiones este no es suficiente y es necesario el tratamiento farmacológico. Este cuenta con diversos fármacos que pueden ser prescritos para este trastorno, sin embargo, el uso de estos puede derivar en indebido y generar abuso e incluso dependencia. En esta revisión sistemática, tras realizar una búsqueda de artículos en tres bases de datos (Scopus, PubMed y WOS) se incluyeron 14 artículos que hablan sobre estos fármacos. Los resultados arrojaron que estos medicamentos tienen gran potencial de abuso y de uso indebido, sobre todo en las benzodiazepinas, que son las más peligrosas. Además, parecen ser las personas mayores las que presentan mayor uso indebido, generalmente por automedicación, mientras que en población joven parece que el motivo está más relacionado con el uso recreativo. Sin embargo, tanto los artículos como esta revisión sistemática presentan limitaciones, y, además, es pertinente aumentar la investigación y contar con estudios de una calidad óptima, tener mayor prevención e intervención en el uso indebido de los fármacos para el insomnio, con el fin de reducir este de una forma significativa.

Palabras clave: insomnio, uso indebido, opiáceos, z-drugs, benzodiazepinas

Insomnia and drug misuse: a systematic review

ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder that affects the onset and maintenance of sleep, causing poor quality of rest, as well as clinically significant discomfort, which can also lead to other disorders and a poorer quality of life in the person. Thus, there is behavioral treatment for insomnia, but sometimes this is not enough and pharmacological treatment is necessary. There are several drugs that can be prescribed for this disorder; however, the use of these drugs can become inappropriate and lead to abuse and even dependence. In this systematic review, after searching for articles in three databases (Scopus, PubMed and WOS), 14 articles

were included that discuss these drugs. The results showed that these drugs have great potential for abuse and misuse, especially benzodiazepines, which are the most dangerous. In addition, it seems to be the elderly who present the greatest abuse, generally due to self-medication, while in the young population the reason seems to be more related to recreational use. However, both the articles and this systematic review have limitations, and it is also pertinent to increase research and have studies of optimum quality, to have greater prevention and intervention in the misuse of drugs for insomnia, in order to reduce it significantly.

Keywords: insomnia, misuse, opioids, z-drugs, benzodiazepines

INTRODUCCIÓN

Dormir y descansar es uno de los actos más importantes de los seres vivos, vinculado a múltiples procesos vitales fundamentales. Sin embargo, este proceso puede verse perturbado, surgiendo los trastornos del sueño. Según el DSM-5 (2013), son un grupo de 10 alteraciones de la conducta de sueño que pueden ir desde la falta de éste (insomnio) hasta el exceso del mismo (hipersomnias), pasando por distintos problemas relacionados con miedos y conducta motora (sonambulismo). Estos trastornos producen malestar e insatisfacción en el paciente, es por ello que las alteraciones del sueño producen serios problemas de salud. Por ejemplo, según la revisión sistemática y meta-análisis de Hertenstein et al. (2019) el insomnio es un predictor significativo de ansiedad, depresión, abuso de alcohol e incluso psicosis.

Dentro de los trastornos del sueño, el insomnio es el causante de más de 5,5 millones de visitas médicas al año en Estados Unidos (Matheson y Hainer, 2017). Respecto a Europa, se ha dado un incremento en la prevalencia del insomnio de hasta un 10% de la población, y en el caso de España, esta es de aproximadamente el 6,4% (Riemann et al., 2017). Este trastorno se caracteriza por la dificultad en el inicio y en el mantenimiento del sueño, así como de una baja calidad del mismo, que afecta notablemente al día del paciente causando un malestar clínicamente significativo (DSM-5, 2013).

Para el tratamiento del insomnio, se suele utilizar terapia psicológica y/o conductual. Por ejemplo, la higiene del sueño, que engloba recomendaciones sobre el estilo de vida y los factores que pueden interferir con el sueño, educando a su vez sobre los patrones de este, y la CBT-I, un tratamiento multicomponente que también cuenta, por ejemplo, con terapia cognitiva, en la que se intenta identificar y modificar creencias irracionales sobre el sueño y hábitos que pueden dificultarlo (Edinger et al., 2021). Sin embargo, en muchas ocasiones también es necesaria la terapia farmacológica como los sedantes o los hipnóticos (Chiu et al.,

2021). Estos fármacos tratan de ayudar a la persona a tener una mejor calidad del sueño, ya sea actuando como un relajante o como agonista de neurotransmisores u hormonas relacionadas con éste (como son la melatonina o la orexina, mencionadas en las líneas siguientes). Entre el amplio número de medicamentos para tratar el insomnio se puede distinguir: benzodiazepinas, las llamadas z-drugs (eszopiclona, zaleplón y zolpidem), agonistas de la melatonina, antidepresivos tricíclicos/cuatricíclicos (entre ellos la doxepina), agonistas del receptor de la orexina (e.g., Suvorexant) (Matheson y Hainer, 2017). También es pertinente mencionar que dentro de los fármacos relacionados con el insomnio se encuentran los opiáceos, ya que sea con receta o sin ella, las personas con este trastorno parecen consumirlos en mayor medida que las personas sin problemas de sueño (Serdarevic et al., 2017)

Sin embargo, el uso de estos fármacos no siempre es beneficioso ni eficaz, sobre todo a largo plazo. Bien es cierto que hay autores que muestran el uso de la terapia farmacológica como relativamente segura, sobre todo en fármacos como la eszopiclona y el zolpidem, ambos z-drugs (Madari et al., 2021). Aun así, el zolpidem, entre otros fármacos, puede generar sonambulismo como efecto adverso (Stallman et al., 2018). Tampoco se puede olvidar que puede surgir un uso indebido de estos medicamentos, sobre todo a largo plazo, derivando incluso en adicción. A nivel biológico, se genera una tolerancia al fármaco específico cuando su consumo es habitual, lo que deriva en un menor efecto generando un incremento en la dosis (Akasaki y Ohishi, 2020). En este caso, uno de los fármacos más peligrosos y que mayor dependencia puede generar son las benzodiazepinas, por lo que su uso ha de restringirse al corto plazo. Así, por ejemplo, se ha visto que solo en Alemania el número de personas dependientes de las benzodiazepinas oscila entre las 128.000 y hasta 1.600.000 (Janhsen et al., 2015).

A su vez, las benzodiazepinas no generan dependencia solo en pacientes con insomnio, sino que también puede observarse en otros trastornos clínicos. Así, las personas con trastorno bipolar que consumen benzodiazepinas y las z-drugs a largo plazo presentan mayores usos indebidos (Wingård et al., 2018). Por otro lado, las benzodiazepinas no solo generan dependencia, sino que además resultan perjudiciales crónicos a nivel cognitivo, a pesar incluso de haber dejado de consumirlos (Crowe y Stranks, 2018).

Contando con todo lo anterior, se puede afirmar que existen consecuencias negativas a raíz del uso a largo plazo de estos fármacos. Si bien es cierto que a día de hoy se pueden encontrar revisiones sistemáticas relacionadas (e.g., Bonnet y Scherbaumb, 2017; Votaw et al., 2019; Evoy et al., 2017; Faraone et al., 2019), estas se suelen centrar en solo un tipo de

fármacos, ya sean benzodiazepinas, z-drugs, anticonvulsivos, etc., pero no recogen información sobre todas. Por eso, el objetivo de este trabajo es el de realizar una revisión sistemática sobre el uso indebido de estos medicamentos para el insomnio, recogiendo información sobre los tipos más importantes de fármacos.

MÉTODO

Para la elaboración de esta revisión sistemática se siguió el procedimiento PRISMA (Moher et al., 2009). Se realizó búsqueda bibliográfica de los artículos publicados en los últimos cinco años el día 17 de marzo de 2022, en tres bases de datos diferentes: Scopus, PubMed y Web of Science. Las palabras clave para la búsqueda fueron: (((sleeping disorders[Title/Abstract]) AND (sleeping pills[Title/Abstract]) OR (sedatives[Title/Abstract]) OR (Hypnotics[Title/Abstract]) AND (abuse[Title/Abstract]) OR (misuse[Title/Abstract])))). Esta búsqueda arrojó un total de 8685 artículos, de los cuales: 96 pertenecían a Scopus, 8590 a PubMed y 1 a Web of Science. Una vez eliminados los duplicados, el total de búsqueda ha sido de 8675 (ver Figura 1).

Posteriormente, y a través de Excel, comenzó la pre-selección de artículos focalizándose en el título y el resumen, atendiendo a los siguientes criterios de exclusión: a) que el artículo no incluya datos sobre el uso indebido de fármacos para el insomnio, b) que el artículo estuviera en un idioma que no fuera inglés o español, c) que el artículo tratara sobre estudio en animales y d) que el artículo no fuera empírico.

De todos estos registros revisados se obtuvieron un total de 132 artículos, que fueron examinados a texto completo. En esta segunda revisión se eliminaron otros 118 artículos. Finalmente, el total de los artículos incluidos para la revisión fueron un total de 14 (Figura 1). Las características generales de estos artículos pueden verse en la Tabla 1.

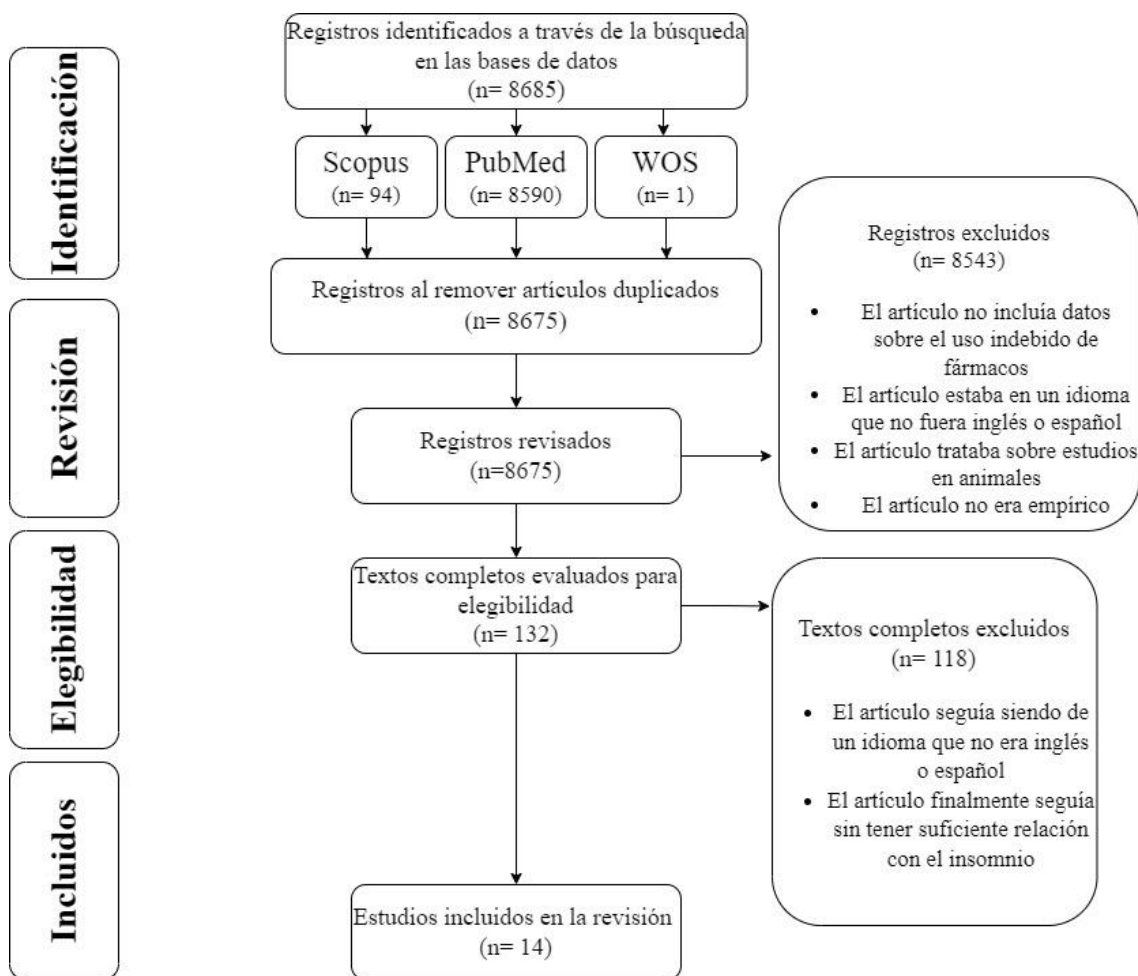


Figura 1. Diagrama de flujo realizado siguiendo el procedimiento PRISMA.

Tabla 1. Características generales de los artículos incluidos en la muestra

<i>Autores</i>	<i>País</i>	<i>Muestra</i>	<i>Medicación</i>	<i>Instrumento</i>
Badr et al. (2018)	Estados Unidos	97 participantes (55% hombres y 75% menores de 65 años)	No especifican	historias clínicas
Grant et al. (2019)	Estados Unidos	3525 participantes (57,7% mujeres)	Benzodiacepinas y opiáceos	Health and Addictive Behaviors Survey
Groenewald et al. (2020)	Estados Unidos	12213 participantes (51% mujeres). La edad media cuando eran adolescentes era de 16 años, y de adultos, de 29, con una desviación típica de 1,7 para ambas etapas.	Opiáceos	Datos del National Longitudinal Study of Adolescent Health (Add Health)
Hockenhull et al. (2020)	Reino Unido	10.006 participantes (50,9% mujeres) mayores de 16 años, siendo las personas de más de 65 años más numerosas (21,6%)	Benzodiacepinas y z-drugs	Non-Medical Use of Prescription Drugs survey
Maust et al.(2019)	Estados Unidos	86.186 participantes totales (51,8% mujeres), pero el análisis se realizó en 10.290 consumidores de benzodiacepinas. Hubo un mayor porcentaje de participantes de 50 a 64 años (14,3%).	Benzodiacepinas	National Survey on Drug Use and Health
Odani et al. (2020)	Estados Unidos	26.322 participantes (53,2% mujeres) mayores de 50 años (56,4% entre 50 y 64 y 43,6% más de 65).	Opiáceos y otros	National Survey of Drug Use and Health
Palacios-Ceña et al. (2019)	España	225 participantes (62% hombres) y una edad media de comienzo de consumo de 21,95 años.	Benzodiacepinas y otros	Spanish National Surveys on Alcohol and Other Drugs (EDADES)
Panes et al. (2018)	Francia	67.550 participantes en su estudio de cohorte con 6 grupos desde el 2007 hasta el 2012 (ambos incluidos) donde aproximadamente el 59-60% eran	Benzodiacepinas y z-drugs	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB)

	mujeres y la edad media era de aproximadamente 50-51 años con una desviación típica de 17.		
Schepis & McCabe (2019)	Estados Unidos	3.162 participantes (160 entre 50 y 64 años y a partir de 65) de las cuales 52,3% eran mujeres.	National Survey on Drug Use and Health
Schepis et al. (2021)	Estados Unidos	223.520 encuestados (51,5% mujeres)	National Survey on Drug Use and Health
Skillman y Kerrigan (2018)	Estados Unidos		LC-Q/TOF-MS
Stein et al. (2017)	Estados Unidos	476 personas hospitalizadas (245 con toxicología positiva), 71,2% hombres con una edad media de 32,2 años con una desviación típica de 8,64.	Severity of Dependence Scale
Sullinger et al. (2017)	Estados Unidos		LC-Q/TOF-MS
Tamburin et al. (2017)	Italia	267 participantes, de los cuales 166 presentan uso indebido de benzodiacepinas (67% mujeres, una media de edad de 45,7 y una desviación típica de 10,7)	Short Form-36 (SF-36) questionnaire y 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12)

RESULTADOS

Los resultados obtenidos pueden dividirse de la siguiente manera:

Benzodiacepinas

En primer lugar, de los 14 artículos, los referentes a las benzodiacepinas son 6, aunque también varios de ellos hablan de z-drugs y de opiáceos.

Tamburin et al. (2017) encuentra que el uso a largo plazo deriva en uso indebido y mala calidad de vida, pues en su muestra, el 73,5% de los consumidores de benzodiacepinas indicó un malestar psicológico grave. Maust et al. (2019) observaron que los eran los adultos

de entre 50 a 64 años los que más habían consumido benzodiazepinas por prescripción médica (14,3%), pero fueron los jóvenes de entre 18 a 25 años quienes tenían un uso más indebido (10,2%). Vieron además más uso indebido en mujeres (15,4% relativo a la parte de la muestra que consumía benzodiazepinas). También, por su parte, Schepis y McCabe (2019) observaron que los adultos de 65 años o más fueron quienes más uso indebido habían tenido (del 17,6% en edades de 50 a 64 años a 38,2% en 65 años o más). Además, se relaciona el consumo de benzodiazepinas con los opiáceos. Respecto a esto último, Stein et al. (2017) encontraron que casi la mitad de las personas que iniciaban el proceso de desintoxicación por abuso de opiáceos, también habían consumido benzodiazepinas (51,5%), y esto parecía más propenso en mujeres.

Panes et al. (2018) notaron que el uso indebido de benzodiazepinas en Francia es alto, ya que de los nuevos usuarios de hipnóticos que registraron, aproximadamente el 30% habían presentado este mal uso. Además, también son bastantes las personas francesas que toman z-drugs. Por otra parte, en Reino Unido, Hockenull et al. (2020) encuentran un gran número de personas que ingieren benzodiazepinas o z-drugs (un 4,6% habían consumido ambos fármacos), aunque parece que por separado o en relación con otras sustancias ilícitas (e.g., una mayor prevalencia de consumo de benzodiazepinas se relacionaba con el consumo de estimulantes ilícitos, como la cocaína, en un 5,9%).

Z-drugs

En tercer lugar, hay un total de 2 artículos referentes a las z-drugs, ya mencionados. Hockenull et al. (2020) encuentran un alto consumo de z-drugs junto con drogas ilícitas (principalmente heroína con un 5,4%), pero un consumo menor con las benzodiazepinas (4,6%). También, se estima que un 4,6% había consumido las z-drugs para un uso no médico. Por su parte, Panes et al. (2018) mencionan que en Francia la mayoría de fármacos prescritos fueron z-drugs (91,5%). Estos fármacos deben usarse a corto plazo, ya que hasta una quinta parte de los nuevos usuarios presentaron un uso inadecuado de estos medicamentos.

Opiáceos

En tercer lugar, 3 artículos se refieren a los opiáceos. Groenewald et al. (2020) observaron que los adolescentes con una deficiencia de sueño (un 59,2%, con un mayor porcentaje de mujeres, siendo este del 53,4%) presentaban más riesgo de uso indebido de opiáceos en su adultez (15,2% de los adultos tuvieron este consumo indebido, y de este porcentaje, un 19,3% tenía insomnio). Por otra parte, Stein et al. (2017) y Maust et al. (2019) recalcan la relación de los opiáceos con las benzodiazepinas. Los primeros comentan que un 40% de personas que estaban en proceso de desintoxicación por opiáceos había consumido

conjuntamente benzodiazepinas. Por su parte, los segundos notifican un 35,5% de uso indebido de opiáceos en aquellos participantes que consumían benzodiazepinas.

Otros

Finalmente, son 7 los artículos referentes a este apartado.

Por una parte, tanto Skillman y Kerrigan (2018) como Sullinger et al. (2017) hablan del Suvorexant, el cual parece tener un menor potencial de abuso en comparación con otras sustancias, pero que se necesitan más informes analizándolo y cuantificándolo puesto que este fármaco es bastante nuevo.

Por su parte, Schepis et al. (2021), que se centran en diferentes hipnóticos (como benzodiazepinas o z-drugs), encontraron que un poco más de la mitad de participantes que presentaron uso indebido de sedantes (un 2,4%) fueron mujeres (50,1%), y además, las personas mayores de 65 tuvieron un mal uso más relacionado con el autotratamiento (82,7%). Por otro lado, para los jóvenes (de 12 a 17 años) el uso fue más recreativo (67,5%). Odani et al. (2020) también investigan el uso indebido de fármacos en adultos de 50 o más años. Vieron una alta tasa de consumo en medicamentos con receta (46,7%), y consumo indebido en tranquilizantes (7,7%), con un perfil relacionado con mujeres de una edad joven. Por otra parte, Grant et al. (2020) asociaron el uso indebido de sedantes y tranquilizantes en estudiantes universitarios (un 2,1% presentaba uso indebido actual, mientras que un 2,8% tuvieron uso indebido, pero no en ese año), viendo que estos tenían más posibilidad de abusar de otras sustancias y de tener una peor salud mental. Además, Palacios-Ceña et al. (2019) estudiaron en España el consumo indebido de sedantes junto con otras sustancias, como el cannabis, en jóvenes. A pesar de que el consumo de ambas juntas había bajado, el consumo de sedantes seguía siendo alto (además, un 5,2% afirmó que estas drogas son fáciles de conseguir), sobre todo para gente con baja educación o con un riesgo no percibido.

Hay que tener en cuenta también, que, en el caso de las hospitalizaciones, el uso de sedantes también es recurrente. Así, Badr et al. (2018) ven que la prescripción de sedantes puede ser inapropiada y excesiva, lo cual afecta a los pacientes, sobre todo mayores. Controlaron entonces las prescripciones (un 25%) y se redujo el número de sedantes tomados de forma indebida.

DISCUSIÓN

El presente trabajo tenía por objetivo realizar una revisión sistemática sobre el uso indebido de fármacos para el insomnio. Se han encontrado dos resultados principales. El

primer hallazgo es que las benzodiazepinas son los fármacos prescritos más peligrosos por su mayor riesgo de tolerancia y dependencia. El segundo hallazgo hace referencia a que el sector de la población de las personas mayores es la que más prescripciones recibe de estos medicamentos y la que puede presentar más uso indebido por automedicación.

Además del gran poder para generar tolerancia y dependencia, el uso de benzodiazepinas, incluso bajo pauta terapéutica, parece producir consecuencias negativas a nivel cognitivo, tanto durante el tratamiento como tras el mismo (Crowe y Stranks, 2018). Todas las consecuencias negativas que generan este tipo de fármacos, así como su recomendación para uso a corto plazo contrasta con el hecho de que España es el mayor consumidor de benzodiazepinas del mundo desde 2020 (INCB, 2021). Otro asunto relacionado con las benzodiazepinas es que estas presentan gran riesgo de ser consumidas junto con otras sustancias, como, por ejemplo, los opiáceos y las z-drugs, aunque estas últimas parecen estar menos relacionadas, dejando así mayor posibilidad a los opiáceos. Esto incrementa el peligro asociado a las benzodiazepinas, al darse la probabilidad de que puedan consumirse indebidamente junto a otra sustancia.

Por su parte, el mayor uso de este tipo de fármacos por parte de personas mayores, así como su uso indebido, quizá se deba a la mayor disponibilidad de los mismos. Es común entre las personas mayores tener múltiples condiciones médicas tratadas con farmacoterapia y entre ellas, los problemas de sueño (Chiu et al., 2021). Es por ello que, según un reciente meta-análisis, la doxepina en bajas dosis parece ser el fármaco óptimo para este segmento de población (Chiu et al., 2021). Sin embargo, es necesaria la vigilancia en cuanto a la prescripción de los fármacos en esta parte de la población. Además, el uso indebido de estos medicamentos también puede darse en hospitales, debido a que, cuando se recetan sedantes a los pacientes, este puede excederse y administrar fármacos de más (por ejemplo, que se receten por duplicado, por dos trabajadores diferentes). Teniendo en cuenta que una parte significativa de las personas hospitalizadas son de la tercera edad, se puede entender que son susceptibles de recibir más dosis de sedantes de las que se debería. Es necesario, entonces, tratar esta problemática, y evitar en la medida de lo posible el uso indebido en esta parte de la población, con más control y comunicación en los hospitales, indicaciones para los usuarios (para que sepan, por ejemplo, qué dosis es la adecuada si fueran a automedicarse), intentar reducir la prescripción de estos fármacos si es posible, etc.

Tras la realización de la presente revisión sistemática se han encontrado varias limitaciones a la literatura existente. Por una parte, muchos de estos estudios mezclan varios sedantes, en algunos casos para ver su relación o para ver su consumo indebido en una parte

específica de la población, generando resultados parciales. Es decir, arrojan resultados demasiado generales y en ocasiones no se conoce el impacto real de un fármaco en concreto. Por otra parte, no usan instrumentos específicos para evaluar el mal uso en la mayoría de los artículos, sino que analizan datos que obtienen de encuestas generales a la población. Esto tiene como consecuencia que los resultados que se obtienen pueden no ser claros y/o significativos, lo cual entorpece la investigación y la interpretación de dichos resultados.

Respecto a lo anterior, sería necesario realizar estudios sobre sustancias específicas y con instrumentos de medida validados para analizar el impacto y el riesgo real de todos estos fármacos, lo cual ayudará a su prevención e intervención (área que también es necesario mejorar). También sería adecuado fomentar los tratamientos psicológicos para el insomnio que no conlleven fármacos (por lo menos, en menor medida), siempre y cuando sea posible.

Esta revisión sistemática, de todas formas, también tiene diferentes limitaciones. En primer lugar, los artículos incluidos en la revisión abarcan un periodo de 5 años, desde el 2017 hasta la actualidad. Esto conlleva que todos los artículos más antiguos que ese periodo quedasen fuera. Por otra parte, los artículos seleccionados tienen su origen en Estados Unidos y Europa. Entonces, aunque se haya podido conocer datos sobre el uso indebido de fármacos en estos países, se desconoce el impacto en otros países y su nivel de consumo.

A pesar de la evidente problemática, la investigación sobre el efecto del uso de fármacos para el insomnio y sobre distintas intervenciones eficaces es más escasa de lo que debería. Es necesario realizar estudios con mejor calidad para obtener información más adecuada y mejorar el proceso de prescripción y vigilancia epidemiológica del uso de estos fármacos.

REFERENCIAS

- Akasaki, Y., & Ohishi, M. (2020). Cerebrovascular and cardiovascular diseases caused by drugs of abuse. *Hypertension Research*, *43*(5), 363-371.
- American Psychiatric Association - APA. (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (5a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Badr, A. F., Kurdi, S., Alshehri, S., McManus, C., & Lee, J. (2018). Pharmacists' interventions to reduce sedative/hypnotic use for insomnia in hospitalized patients. *Saudi pharmaceutical journal*, *26*(8), 1204-1207.
- Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2017). How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European neuropsychopharmacology*, *27*(12), 1185-1215.
- Chiu, H. Y., Lee, H. C., Liu, J. W., Hua, S. J., Chen, P. Y., Tsai, P. S., & Tu, Y. K. (2021). Comparative efficacy and safety of hypnotics for insomnia in older adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep*, *44*(5).
- Crowe, S. F., & Stranks, E. K. (2018). The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: An updated meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(7), 901-911.
- Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., Carney, C. E., Harrington, J. J., Lichstein, K. L., ... & Martin, J. L. (2021). Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *17*(2), 263-298.
- Evoy, K. E., Morrison, M. D., & Saklad, S. R. (2017). Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*, *77*(4), 403-426.
- Faraone, S. V., Rostain, A. L., Montano, C. B., Mason, O., Antshel, K. M., & Newcorn, J. H. (2020). Systematic review: Nonmedical use of prescription stimulants: Risk factors, outcomes, and risk reduction strategies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *59*(1), 100-112.
- Grant, J. E., Lust, K., & Chamberlain, S. R. (2020). Sedative/tranquilizer misuse is associated with alcohol and illicit drug problems, mental health issues, and impulsivity and compulsivity in university students. *Journal of addiction medicine*, *14*(3), 199-206.
- Groenewald, C. B., Law, E. F., Rabbitts, J. A., & Palermo, T. M. (2021). Associations between adolescent sleep deficiency and prescription opioid misuse in adulthood. *Sleep*, *44*(3).

- Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., ... & Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, *43*, 96-105.
- Hockenhull, J., Black, J. C., Haynes, C. M., Rockhill, K., Dargan, P. I., Dart, R. C., & Wood, D. M. (2021). Nonmedical use of benzodiazepines and z-drugs in the UK. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *87*(4), 1676-1683.
- International Narcotics Control Board. (2021). *Sustancias sicotrópicas*. Viena: United Nations.
- Janhsen, K., Roser, P., & Hoffmann, K. (2015). The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances: Prescribing practice, epidemiology, and the treatment of withdrawal. *Deutsches Ärzteblatt International*, *112*(1-2), 1-7.
- Madari, S., Golebiowski, R., Mansukhani, M. P., & Kolla, B. P. (2021). Pharmacological management of insomnia. *Neurotherapeutics*, *18*(1), 44-52.
- Matheson, E. M., & Hainer, B. L. (2017). Insomnia: Pharmacologic therapy. *American family physician*, *96*(1), 29-35.
- Maust, D. T., Lin, L. A., & Blow, F. C. (2019). Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatric services*, *70*(2), 97-106.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS medicine*, *6*(7).
- Odani, S., Lin, L. C., Nelson, J. R., & Agaku, I. T. (2020). Misuse of prescription pain relievers, stimulants, tranquilizers, and sedatives among US older adults aged ≥ 50 years. *American Journal of Preventive Medicine*, *59*(6), 860-872.
- Palacios-Ceña, D., Jiménez-Trujillo, I., Hernández-Barrera, V., Lima Florencio, L., & Carrasco-Garrido, P. (2019). Time trends in the co-use of cannabis and the misuse of tranquilizers, sedatives and sleeping pills among young adults in Spain between 2009 and 2015. *International journal of environmental research and public health*, *16*(18), 1-13.
- Panes, A., Pariente, A., Bénard-Larivière, A., Lassalle, R., Dureau-Pournin, C., Lorrain, S., ... & Fourier-Réglat, A. (2020). Use of benzodiazepines and z-drugs not compliant with guidelines and associated factors: A population-based study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *270*(1), 3-10.

- Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., ... & Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*, 26(6), 675-700.
- Schepis, T. S., & McCabe, S. E. (2019). Prescription tranquilizer/sedative sources for misuse in older adults. *Substance use & misuse*, 54(11), 1908-1912.
- Schepis, T. S., Wastila, L., & McCabe, S. E. (2021). Prescription tranquilizer/sedative misuse motives across the US population. *Journal of Addiction Medicine*, 15(3), 191-200.
- Serdarevic, M., Osborne, V., Striley, C. W., & Cottler, L. B. (2017). The association between insomnia and prescription opioid use: Results from a community sample in Northeast Florida. *Sleep Health*, 3(5), 368-372.
- Skillman, B., & Kerrigan, S. (2018). Quantification of suvorexant in blood using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1091, 87-95.
- Stallman, H. M., Kohler, M., & White, J. (2018). Medication induced sleepwalking: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 37, 105-113.
- Stein, M. D., Anderson, B. J., Kenney, S. R., & Bailey, G. L. (2017). Beliefs about the consequences of using benzodiazepines among persons with opioid use disorder. *Journal of substance abuse treatment*, 77, 67-71.
- Sullinger, S., Bryand, K., & Kerrigan, S. (2017). Identification of suvorexant in urine using liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry (LC-Q/TOF-MS). *Journal of Analytical Toxicology*, 41(3), 224-229.
- Tamburin, S., Federico, A., Faccini, M., Casari, R., Morbioli, L., Sartore, V., ... & Lugoboni, F. (2017). Determinants of quality of life in high-dose benzodiazepine misusers. *International journal of environmental research and public health*, 14(1), 1-11.
- Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and alcohol dependence*, 200, 95-114.
- Wingård, L., Taipale, H., Reutfors, J., Westerlund, A., Bodén, R., Tiihonen, J., ... & Andersen, M. (2018). Initiation and long-term use of benzodiazepines and z-drugs in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(7), 634-646.