

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

**Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas:  
del artículo al paciente**

## Tratamiento con melatonina en niños mayores y adolescentes con retraso del inicio del sueño

Barroso Espadero D<sup>1</sup>, Ugarte Libano R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

<sup>2</sup>CS Olagibel. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza Vitoria-Gasteiz (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, [pediatricworld@msn.com](mailto:pediatricworld@msn.com)

**Palabras clave en inglés:** sleep disorders, circadian rhythm; sleep disorders; meta-analysis; child; therapy; melatonin; adolescent.

**Palabras clave en español:** trastornos del sueño del ritmo circadiano; trastornos del sueño; metaanálisis; niño; terapia; melatonina; adolescente.

**Fecha de recepción:** 20 de enero de 2012 • **Fecha de aceptación:** 21 de febrero de 2012

**Fecha de publicación en Internet:** 1 de marzo de 2012

Evid Pediatr.2012;8:3.

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barroso Espadero D, Ugarte Libano R. Tratamiento con melatonina en niños mayores y adolescentes con retraso del inicio del sueño Evid Pediatr. 2012;8:3.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:4>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

# Tratamiento con melatonina en niños mayores y adolescentes con retraso del inicio del sueño

Barroso Espadero D<sup>1</sup>, Ugarte Libano R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

<sup>2</sup>CS Olagibel. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza Vitoria-Gasteiz (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, [pediatricworld@msn.com](mailto:pediatricworld@msn.com)

## Resumen

**Conclusiones de los autores:** la melatonina demostró eficacia (parámetros de sueño) en escolares y adolescentes con retraso de fase, adelantando el inicio, acortando la latencia y otros. El efecto parece mayor si se administra en horas tempranas. Hubo pocos efectos adversos, ninguno de importancia. En vigilia (cognición, estado general, ánimo...) se encontraron pocas mejoras.

Los resultados son mejores para melatonina que para placebo en insomnio por retraso de fase/inicio retrasado de sueño en adolescentes y en niños en edad escolar.

**Comentario de los revisores:** los resultados prueban que la melatonina superó al placebo y podría usarse, en casos seleccionados, con retrasos crónicos de hora de inicio del sueño. El beneficio es pequeño (dudosa significancia clínica) y desaparece tras periodos cortos de tratamiento. Su uso puede plantearse en casos determinados, durante menos de un mes, y si no se ha logrado un resultado favorable tras medidas no farmacológicas. Faltan datos específicos para retrasos elevados de hora de inicio del sueño. No probado: tratamientos prolongados (seguridad, etc.), beneficios en vigilia, recomendar administración temprana. Las evidencias se basan en pocos estudios con muestras pequeñas; muchas procedentes de niños no sanos (elevados porcentajes de TDAH, comorbilidades y tratamientos estimulantes).

**Palabras clave:** trastornos del sueño del ritmo circadiano; trastornos del sueño; metaanálisis; niño; terapia; melatonina; adolescente.

## Therapy with melatonin in school aged children and adolescents with sleep onset insomnia

### Abstract

**Authors' conclusions:** melatonin demonstrated efficacy (sleep parameters) in school aged children and adolescents with delayed sleep phase disorders: advancing sleep onset time, shortening latencies, and others. An earlier time of administration could increase the effect. The adverse events' rates were low (none serious). Results in waking hours (cognition, general health, mood...) showed few improvements.

**Reviewers' commentary:** the results evidenced that melatonin did better than placebo. It could be used in selected cases of chronic sleep onset insomnia. The small benefit (doubtful clinical significance) disappears after short-term treatments. Some items remain unproved: prolonged treatments (safety...); benefits in waking hours; recommendation of an earlier time of administration. Patients with longer times of delay were not specifically investigated.

Evidences come from few studies of small sizes, most of them not from healthy children (high percentages of ADHD, comorbidities and stimulants drugs).

**Keywords:** sleep disorders, circadian rhythm; sleep disorders; meta-analysis; child; therapy; melatonin; adolescent.

## ESCENARIO CLÍNICO

Consultan unos padres porque su hijo de 12 años tiene problemas para quedarse dormido a una hora apropiada. No suele dormirse hasta la una de la madrugada, aunque se acueste sobre las diez de la noche. Es un niño sano sin anteceden-

tes médicos relevantes (adenoidectomía a los tres años), le va bien en el colegio, no tiene problemas de comportamiento y es deportista. Exploración física sin nada llamativo: tensión arterial normal, índice de masa corporal en percentil 45, estadio de Tanner P2-3/G3. Tras evaluar los hábitos relacionados con horarios e higiene del sueño y realizar seguimiento

durante tres semanas con agenda del sueño, nos encontramos con que al niño le cuesta quedarse dormido a la hora que le indican, pero una vez dormido el sueño nocturno no muestra problemas. Tiene que madrugar los días de colegio para acudir a un centro escolar emplazado a 70 km de su casa (hora de levantarse: 06:30) y es frecuente que presente síntomas de falta de sueño en la primeras horas de la mañana, pero solo los días de colegio. Por la tarde tiene dos horas diarias de actividades extraescolares. Suele pasar las horas previas a quedarse dormido conectado a Internet. Los padres creen que su hijo "necesita medicamentos para ayudarlo a dormir". Han oído hablar de la melatonina y han visto en Internet "que se está usando para el insomnio en los niños".

## PREGUNTA CLÍNICA

¿Es eficaz la melatonina para el tratamiento del insomnio por retraso del inicio de sueño, en niños y adolescentes sanos?

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de la búsqueda: 30/7/2011.

1. MEDLINE (PubMed/MEDLINE). Descriptores: Child; Female; Humans; Male; Melatonin/administration & dosage/therapeutic use/adverse effects; Sleep/drug effects/drug therapy/therapeutic use/therapy; Sleep Disorders/ drug therapy; Sleep Initiation and Maintenance Disorders/ drug therapy; Randomized Controlled Trials as Topic; Clinical Trials as Topic; Circadian Rhythm/drug therapy/ therapy; Sleep Deprivation/drug therapy.
2. Metabuscador TRIP. Estrategia de búsqueda: (sleep OR insomnia) AND (child\* OR adolescen\* OR peidatri\*) AND melatonin, seleccionando la opción "title" y aplicando los siguientes filtros: "systematic reviews" y "guidelines".
3. EMBASE (1980-2011). Estrategia de búsqueda: (sleep disorders OR insomnia OR sleep) AND melatonin AND (children OR pediatric OR adolescent).
4. The Cochrane Library Plus (Register of Systematic Reviews): (MELATONIN OR MELATONINA) AND (SLEEP OR SLEEP DISORDER\* OR INSOMNIA) AND (CHILD\* OR PEDIATRI\* OR ADOLESCEN\* ):TI.

Tras revisar las referencias recuperadas, se encuentran de interés para responder a nuestra pregunta, los siguientes artículos<sup>1,2</sup>:

- Van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1605-14<sup>1</sup>.
- Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212:379-91<sup>2</sup>.

## RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

**Estudio 1:** van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *SLEEP*. 2010;33:1605-14<sup>1</sup>.

**Objetivo:** valorar la eficacia y la seguridad de la melatonina exógena para adelantar el ritmo sueño-vigilia en pacientes con insomnio por retraso de fase de sueño.

**Diseño:** metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo.

**Fuentes de datos:** PubMed, Embase y resúmenes de sociedades de sueño y cronobiología (1990-2009). No se aportaron los descriptores y estrategias de búsqueda empleados y se empleó el límite por idioma (inglés). Se revisaron las listas de referencias de los artículos. No se buscaron estudios no publicados.

**Selección de los estudios:** ECA, con doble cegamiento y controlados con placebo.

**Criterios de inclusión:** estar realizados en individuos con retraso de fase de sueño (SRF; *delayed sleep phase disorder* [SPD]) y reunir los siguientes requisitos: a) comparación de melatonina con placebo; b) resultados en salud expresados en, al menos, uno de los siguientes parámetros: inicio del ascenso de melatonina con la atenuación vespertina de la luz (*dim light melatonin onset* [DLMO]), hora de inicio del sueño (*sleep onset time* [SOT], hora de despertar (*wake-up time* [WUT]), latencia de inicio de sueño (*sleep onset latency* [SOL], definida como el tiempo que transcurre desde que se acuesta y apaga la luz, con intención de dormir, hasta el momento en que realmente se inicia el sueño nocturno) y el tiempo total de sueño (TTS, tiempo transcurrido entre el SO y el WUT), y c) mención expresa de la relación entre momento de administración de la melatonina exógena y la hora correspondiente del ciclo del reloj interno circadiano. Se excluyeron estudios en pacientes con insomnio secundario y con patologías de base (salvo TDAH), estudios que investigaban otros resultados clínicos o que únicamente estudiaron parámetros bioquímicos.

Se aceptaba la presencia de medidas no medicamentosas habituales (higiene del sueño...) como cointervención. No se permitía el uso de otros medicamentos para el tratamiento del insomnio. De 182 estudios, se incluyeron nueve.

**Extracción y síntesis de datos:** realizada por alguno de los investigadores por separado, siendo revisadas posteriormente por otro distinto. La validez interna fue evaluada mediante la aplicación de la escala de Jadad y la puntuación obtenida en el cuestionario QA. De cada uno de los estudios se extrajeron datos correspondientes a variaciones tras intervención en los siguientes parámetros de sueño: DLMO, hora de inicio del sueño nocturno SO, WUT, SOL y TTS. Las diferencias de

medias (DM) e intervalos de confianzas del 95% (IC 95%) extraídos para cada parámetro se presentan en figuras del metaanálisis. Otros datos seleccionados fueron los efectos adversos, dosis de melatonina, hora de administración del fármaco y duración del periodo de tratamiento.

La variable principal fue la medición de cambios obtenidos, antes/después de la intervención, para al menos uno de los parámetros de sueño enumerados anteriormente. Se calcularon las medias de las diferencias combinadas y sus correspondientes IC 95%. Para combinar los resultados se empleó un modelo estadístico de tipo aleatorio. Tanto en los estudios en paralelo como en los estudios cruzados se valoraron los cambios respecto al valor basal.

**Evaluación de la validez interna:** los nueve estudios incluidos en el MA estuvieron por encima del punto de corte de calidad (> 3) en la escala de Jadad. Las puntuaciones medias fueron: 4 sobre 5 en la escala de Jadad (intervalo 3-5) y 26 sobre 32 (intervalo 19-31) en la escala QA. La puntuación en la escala QA para los ECA pediátricos (ECAp) fue siempre  $\geq 28$  (intervalo: 28-31).

**Resultados principales:** cinco ECA solo incluyeron adultos, los otros cuatro fueron ECAp. Los ECAp<sup>3,6</sup> incluyeron 226 pacientes entre 6 y 14 años. Los tamaños de las muestras oscilaron entre 19 y 105. Los porcentajes de pérdidas variaron un 0-5%, si bien un ECAp<sup>4</sup> mostró un 11,4%. Cinco de los ECA del metaanálisis eran estudios cruzados (cuatro en adultos y un ECAp). En el ECAp, con un diseño cruzado, los participantes recibían melatonina o placebo durante dos periodos de diez días separados por un periodo de blanqueo de cinco días. Los otros tres ECA pediátricos fueron diseños en paralelo, con periodos de duración de la intervención de cuatro semanas. La cifra total de pacientes en los ECA pediátricos del metaanálisis con TDAH fue de  $\geq 160$  de los 226. El intervalo de horas de administración de melatonina fue muy amplio, y las dosis de este medicamento que se usaron fueron muy diversas.

Todos los ECAp mostraron que la melatonina conseguía mejores resultados que el placebo. Para la combinación de los ECAp, todos los parámetros menos uno (WUT) mostraron resultados estadísticamente significativos. Para la combinación de los estudios en adultos, los resultados de los siguientes parámetros no alcanzaron significación estadística: WUT, SOL y TTS. Los resultados promedios fueron: DLMO: acortamiento de 1,18 horas, SOT: acortamiento de 0,67 horas, WUT: acortamiento de 0,28 horas, SOL: acortamiento en 23,27 minutos, y TTS: incremento en 16,23 minutos (tabla 1).

La melatonina exógena en niños adelantó el comienzo del sueño (SO) una media de 38,4 minutos (IC 95%: 28,8 a 59,9) y disminuyó la latencia hasta el comienzo del sueño (SOL) una media de 23,27 minutos (IC 95%: 4,83 a 41,72).

El principal efecto adverso fue la aparición de cefalea. Otros fueron sensación de disminución de apetito y mareo<sup>4,5</sup>.

**Conclusión de los autores:** la melatonina exógena resulta efectiva en trastornos por retraso de fase para lograr adelantos tanto en los ritmos de sueño-vigilia como en los ritmos de secreción de la melatonina endógena.

**Conflicto de intereses/financiación:** los autores declaran que el metaanálisis no estaba financiado por la industria y afirman no presentar ninguno de ellos conflicto de intereses.

**Estudio 2: Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212:379-91<sup>2</sup>.**

**Objetivo:** establecer, en niños con insomnio crónico de tipo de inicio de sueño (SOI crónico), la relación dosis-respuesta entre la administración de melatonina y las modificaciones en el sueño (adelantando el tiempo de SO/reduciendo el SOL).

**Diseño:** ECA, controlado con placebo y doble cegamiento.

**Emplazamiento:** centro de referencia especializado en trastornos del sueño-vigilia y de cronobiología del sueño (hospital de referencia) en Holanda.

**Población de estudio:** 72 niños con intervalo de 6 a 12 años y SOI crónico. Los pacientes fueron referidos desde consultas de Pediatría o Psiquiatría. No se explica con detalle el modo de selección.

**Intervención:** placebo frente a melatonina. Periodo de tratamiento de una semana (diseño paralelo).

**Mediciones para las variables de resultado:** los resultados valorados fueron la mejoría del insomnio de inicio del sueño: adelantamiento logrado para el SO, y acortamiento conseguido en la SOL. Se estudiaron otros aspectos adicionales como la repercusión de la mejora del sueño en el estado de ánimo.

**Resultados:** la melatonina logró adelantar el SO en los tres grupos con melatonina; el adelanto en la hora del SO fue de 42 a 56 minutos ( $p < 0,001$ ). En cuanto al acortamiento del periodo de SOL, fue de 31 a 42 minutos (35 minutos cuando la melatonina se administró dos horas antes de la hora deseada para irse a dormir). En cuanto a la diferencia de efectodosis, con las tres dosis usadas en el estudio se encontraron reducciones, que fueron siempre significativas ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,001$ , y  $p < 0,001$ ). La interrupción de los tratamientos durante una semana tuvo como resultado la desaparición de las mejoras, con retorno al patrón previo de SO y SOL hasta en el 90% de los pacientes tratados.

**Conclusiones de los autores:** el tamaño del efecto, adelantando el SO y acortando la SOL, logrado con el tratamiento con melatonina, aumenta con una hora de administración más temprana (en relación con el reloj circadiano).

Tabla 1. LOS AUTORES MUESTRAN EN EL METAANÁLISIS LOS RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS CONSISTENTES EN PERIODOS DE TIEMPO, EXPRESADOS COMO HORAS DECIMALES

Resultados de las variables de estudio	Media de la diferencia (IC 95%) (conversión en minutos de los resultados de la combinación de ECA pediátricos)	Significación estadística
<b>DLMO</b>	TC: -1,18 h (-1,48 a -0,89)* CA: -1,69 h (-2,31 a -1,07)* CP: -1,13 h (-1,47 a -0,80)* CP: (-67,8 min [-88,2 a -48])	P < 0,001 (CP) / p < 0,0001 (CA)
<b>SOT</b>	TC: -0,67 h (-0,89 a -0,45)* CA: -0,70 h (-1,04 a -0,36)* CP: -0,64 h (-0,93 a -0,36)* CP: (-38,4 min [-59,9 a -28,8])	P < 0,0001 (ambos: CA y CP)
<b>WUT</b>	TC: -0,28 h (-0,66 a -0,09)* CA: -0,95 h (-3,25 a 1,36)* CP: -0,16 h (-0,33 a 0,02)* CP: (-9,6 min [-19,8 a -1,2])	No significativo (ambos CA y CP)
<b>SOL</b>	TC: -23,27 min (-41,72 a -4,83) CA: -30,28 min (-63,29 a 2,74) CP: (-16,04 min [-23,77 a -8,32])	P < 0,0001 (CP) / no significativo en la CA
<b>TTS</b>	TC: 16,23 min (-3,59 a 36,04) CA: 0,77 min (-33,87 a 35,42) CP: (28,39 min [13,06 a 43,72])	P < 0,001 (CP) / no significativo en la CA

**RR:** hora de inicio del sueño (*sleep onset time*); **DLMO:** hora de inicio de la elevación de melatonina ante la atenuación vespertina de la luz (*dim light melatonin onset*); **WUT** hora de despertarse por la mañana (*wake-up time*); **SOL:** latencia del inicio del sueño (*sleep onset latency*); **TTS:** tiempo total se sueño; **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **CP:** resultados de la combinación de los ECAp; **CA:** resultados de la combinación de los ECA con pacientes adultos; **TC:** resultados con el promedio global de los nueve ECA del metaanálisis.

\*Una cifra negativa representa un resultado favorable (reducción de la duración de periodo de tiempo), sin embargo, esto no es así en el caso del TTS, parámetro para el cual el resultado favorable de la intervención lo representará una cifra positiva.

**Conflicto de intereses/financiación:** melatonina fue proporcionada por Pharma Nord, Dinamarca.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** se ha descrito la eficacia de la melatonina en el insomnio crónico (de inicio del sueño o de otra clase) en niños y adultos afectados de diferentes tipos de problemas médicos (trastornos del neurodesarrollo, trastornos psiquiátricos y déficits cognitivos). Sin embargo, hay pocos estudios acerca de la utilización de la melatonina en niños sanos, para tratar los trastornos crónicos de insomnio de inicio del sueño/SRF. A pesar de ello, su uso se ha extendido, incluso en niños. Por ello es necesario evaluar la eficacia y delimitar el papel terapéutico de la melatonina en niños y adolescentes con estos tipos de problemas de sueño.

**Validez o rigor científico:** aunque ninguno de los cuatro ECAp utilizó el diagnóstico de SRF como criterio de inclusión, se podía presuponer que muchos de los participantes incluidos podrían cumplir los requisitos diagnósticos de este trastorno. Por el contrario, en el ECA de Van Geijlswijk, sí se refleja el criterio de inclusión que se utilizó.

Para el MA solamente se analizaron los estudios que describieron la relación entre la hora de administración de la melatonina y el reloj interno circadiano (esto deja la duda de que podrían haberse ignorados estudios con información válida).

tonina y el reloj interno circadiano (esto deja la duda de que podrían haberse ignorados estudios con información válida). Dos de los cuatro ECAp eran investigaciones en pacientes con SOI crónico y TDAH, en los otros dos ECAp se incluyeron porcentajes altos de participantes diagnosticados de TDAH: alrededor del 27 y el 50%, respectivamente.

Los autores del MA no ofrecen en el artículo la estrategia de búsqueda empleada ni los descriptores. La restricción por idioma, buscando solo artículos publicados en inglés, y la ausencia de intento de búsqueda para trabajos no publicados constituyen limitaciones claras del artículo.

El total de niños<sup>3,6</sup> del MA fue de 226 pacientes, lo que supone un número total de participantes más bien bajo. También era bajo el número de pacientes del ECA del segundo artículo<sup>2</sup>.

En el MA, tres de los cuatro ECAp estuvieron realizados por un mismo grupo investigador y el primer autor de dos de los ECA<sup>3,4</sup> fue también uno de los autores del propio MA. Esto puede traducirse en un sesgo de selección.

Aunque la elección de estudios que usaban parámetros de evaluación directa del sueño parece adecuada para una investigación inicial de melatonina frente a placebo, también creemos que esos parámetros podrían considerarse como resul-

tados subrogados o parciales. Los verdaderos efectos finales importantes, que sería necesario investigar también, deberían ser aquellos que correspondiesen a mejoría en las horas diurnas de vigilia obtenidas al mejorar el sueño (cognición, progreso en el aprendizaje y rendimiento escolar; mejora de la calidad general de vida; atención; comportamiento; desaparición de la somnolencia diurna...).

En los dos ECA de Smits, que incluyeron un número significativamente elevado de participantes diagnosticados con TDAH (la gran mayoría de ellos medicados con fármacos estimulantes), hubiera sido necesario haber realizado un análisis por subgrupos. Especialmente en el ECA de Smits 2003<sup>4</sup>, la falta de homogeneidad de los grupos arroja todo género de dudas sobre la validez externa de los resultados. La notable diferencia en los porcentajes de participantes con metilfenidato que presentaron los grupos (aproximadamente el doble en el grupo placebo) podría haber tenido como consecuencia la alteración de los resultados en una dirección: sobrestimar el efecto de la melatonina.

Es llamativa, en los ECA de niños con TDAH, la elevada frecuencia de comorbilidad. Como consecuencia de esto, las muestras de estos estudios no resultan representativas de la población real de niños con TDAH.

En el MA, las diferentes dosis fueron recogidas, pero no se realizó un análisis separado de su influencia en el efecto. No hay constancia de que se realizara un estudio de sensibilidad en el MA y no se ofrece información sobre estudio de homogeneidad.

**Importancia clínica:** los niños que recibieron melatonina en comparación con placebo tuvieron 26,9-63 minutos de adelanto del SO, y 8-42 minutos de reducción de la SOL. Este pequeño tamaño del adelanto obtenido en la hora de sueño deja dudas sobre la significancia clínica de este efecto.

El SO/SOT y la SOL son los parámetros válidos y útiles para responder a la pregunta clínica. El DMLO se puede considerar un valor útil en el laboratorio. El WUT o el TTS son medidas que dependen más de factores externos (horarios estrictos de levantarse por la mañana) que del propio efecto directo de la intervención.

Los resultados, en términos de mejoría en los parámetros de sueño, desaparecen después de finalizar periodos de tratamientos de corta duración (1-4 semanas).

Estos resultados también pueden conseguirse con medidas no farmacológicas habituales. Los ECA analizados, por lo general aportan los datos numéricos para conocer la dimensión de los retrasos reales de los participantes en la hora de SOT (únicamente Weiss et al.<sup>6</sup> informan en su ECA de una media 91,7 minutos de retraso en la SOL), pero es muy probable que la mayoría de los niños y adolescentes, por lo demás sanos, que nos consulten por SRF/SOL crónico, presenten retrasos superiores a dos o tres horas en días norma-

les de colegio. Teniendo esto en cuenta, la melatonina parece perfilarse más bien como una herramienta opcional para estos insomnios, capaz de “aportar algo de ayuda” más que como “la solución” definitiva al problema. En realidad, alguno de estos ECA sirve para poder mostrar, para el caso de las medidas de higiene del sueño, un efecto de mayor tamaño que el de la intervención con melatonina<sup>6</sup>, y el tamaño del efecto (por ejemplo, 30 minutos de adelanto del SO) puede ser algo estimable para la situación de algún niño concreto.

**Aplicabilidad a la práctica clínica:** el tratamiento con melatonina plantea interrogantes en cuanto la duración prolongada (EA, prolongación del efecto tras el periodo de tratamiento), pero también, para los periodos cortos. Entre las dudas no resueltas están:

1. El efecto beneficioso demostrado para la melatonina no parece permanecer en el tiempo. Desaparece cuando se retira el fármaco después de periodos de tratamiento de corta duración (< 1 mes)<sup>2</sup>. Un estudio posterior (sin control con grupo placebo) encuentra esto nuevamente<sup>7</sup>.
2. En el MA se comenta la hipótesis de que la adecuación del momento de administración del fármaco (la hora administración apropiada) se relaciona con un mejor efecto logrado por la melatonina, en términos de adelanto del inicio del sueño (aunque no lo evidencian los resultados)<sup>2</sup>. En el ECA de Van Geijlswijk, esta correlación queda incluso demostrada por sus resultados. Como consecuencia de ello, los autores se postulan a favor de una administración más temprana del medicamento. Esta propuesta de administración temprana genera preocupación sobre la posibilidad, no descartada hasta ahora, de aparición de sopor y somnolencia como efecto indeseado de la melatonina, lo cual podría interferir con la capacidad de concentración adecuada que los niños mayores y adolescentes pueden requerir en las últimas horas de vigilia del día para estudiar y realizar tareas escolares. En los niños diagnosticados con TDAH y tratamiento con metilfenidato, el adelanto propuesto en la hora de administración podría dar lugar a más solapamiento en el tiempo de la acción de ambos medicamentos.

Otro punto no resuelto es el de si la melatonina consigue lo mismo, en términos de adelanto del SOT, en escolares y adolescentes con retrasos pequeños, que en aquellos con retrasos mucho mayores. Dar respuesta a este interrogante tendría consecuencias clínicas decisivas, puesto que lo que realmente necesitamos saber los pediatras clínicos es qué resultado sería esperable en el subgrupo de pacientes que presenta retrasos más marcados (que son los que de verdad tienen el problema, y que son los que probablemente acudan a nuestras consultas preguntando por medicamentos para el insomnio). En los ECA pediátricos aquí valorados, el punto de corte en los criterios de inclusión se situó bastante bajo (a partir de 30 minutos de retraso del SOT). Cabe preguntarse, en aquellos que ya lograron con estrategias no farmacológicas correctas dejar reducido su retraso del inicio del sueño a solo media hora: ¿tienen estos pacientes un problema merecedor de tratar con fármacos? En futuros ECA será imprescindible investigar en aquellos

niños, sanos por lo demás, pero con retrasos marcados en el SOT (lo que se podría conseguir elevando el umbral en los criterios de admisión, o realizando luego análisis de subgrupos).

El diagnóstico del DSPD/SRF es debatido. El SRF basa en parte su descripción en elementos externos al individuo, en relación con exigencias del entorno (“incapacidad para dormirse a las horas que sería deseable para poder adaptarse a exigencias externas, poder despertarse a una hora matinal establecida como adecuada por horarios derivados de obligaciones”). Este hecho ha dado lugar a controversia sobre si, en realidad, en la mayoría de los casos de adolescentes con problemas de retraso de inicio del sueño, estos presentan una verdadera anormalidad biológica de los ciclos circadianos, o si se trata, áas bien, de la manifestación de la dificultad de niños y adolescentes, sanos por lo demás, para poder ponerse al día en la “deuda acumulada de sueño” contraída por situaciones, prologadas en el tiempo, de privación de las necesidades diarias de dormir. En la pubertad tiene lugar un retraso de sueño fisiológico; y también es frecuente durante la pubertad la aparición de retrasos del inicio del sueño relacionados con estilos de vida.

Las estimaciones de la prevalencia de niños (< 6 años) y adolescentes con dificultad para dormirse a las horas esperadas son tan elevadas como del 27%. Se informa de frecuencias de SOL > 30 minutos en al menos un 11%<sup>8</sup>. Otros autores comunican cifras estimadas alrededor del 7-10% de SRF en adolescentes<sup>9</sup>. La relativa falta de cifras y las diferencias entre estimaciones en la literatura puede que reflejen el solapamiento y la mezcla de problemas y definiciones diferentes (SOI crónico; retraso de fase fisiológico del adolescente; verdaderas alteraciones cronobiológicas del ritmo circadiano de la melatonina correspondiente al SRF; consecuencias de la privación prolongada por normas sociales impuestas...).

Para conocer el efecto de la melatonina en los niños adolescentes con retraso de inicio del sueño, son necesarios ECA bien diseñados y de un tamaño muestral apropiado. De esta forma, se podría responder a preguntas acerca de qué población podría beneficiarse, durante cuánto tiempo, y qué hora y dosis serían las más adecuadas.

Los resultados de estos estudios respaldan la posibilidad de usar la melatonina exógena, junto a otras medidas no farmacológicas, en escolares y adolescentes con SOI/SRF crónicos. Su uso puede plantearse, en determinados casos, durante menos de un mes, siempre que no se haya logrado un resultado suficientemente favorable después de aplicar de forma correcta las medidas no farmacológicas. Hay que informar del relativamente pequeño efecto demostrado.

La melatonina exógena debe restringirse a un pequeño subgrupo de pacientes. Su uso generalizado y masivo (teniendo en cuenta que la melatonina es una hormona con efectos multiorgánicos) no está justificado y, por este motivo, sería aconsejable mantener la clasificación de este fármaco como de dispensación obligatoria con receta médica. Los tratamientos con melatonina exógena deberían mantenerse bajo estricto control y

supervisión médica, del pediatra de Atención Primaria o del médico experto en sueño.

## RESOLUCIÓN DE ESCENARIO

Se le recomienda usar las siguientes medidas no farmacológicas: a) evitar la exposición lumínica antes de acostarse (luces fuertes, ordenador, aparato de televisión, teléfonos móviles, videoconsolas, etc.); b) evitar ejercicio físico en las últimas horas de la tarde; c) técnicas de relajación antes de dormir; d) eliminar alguna actividad extracurricular prescindible (agenda sobrecargada); e) evitar en la tarde y noche la ingesta de bebidas que contengan cafeína. El baloncesto y las clases particulares finalizarán dentro de una semana (final de curso). En el próximo curso están de acuerdo en reducir las actividades extracurriculares (siempre antes de las 19:00 horas). Un colegio más cercano, o con un inicio de actividades escolares no tan temprano, modificaría la situación. Se informa del tamaño del beneficio que puede aportar la melatonina, de los puntos aún no aclarados, y de que actualmente no está disponible en España como fármaco bajo prescripción con receta. Los padres creen que puede interesarles añadir un ciclo de un mes con melatonina a las medidas recomendadas, si después del periodo de prueba aún el niño no se duerme antes de las 23:30. (un mes de tratamiento es suficiente para ellos durante los exámenes finales, aunque luego se restablezca la situación previa). Consideran que 30 minutos de adelanto del inicio del sueño puede suponer un incremento del 10% en el tiempo total de sueño. Se acuerdan seguimientos y controles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Geijlswijk IM, Korszilius HPLM, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1605-14.
2. Van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korszilius HP, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212:379-91.
3. Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2001;16:86-92.
4. Smits MG, van Stel HK, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:1286-93.
5. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:233-41.
6. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and

- adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:512-9.
7. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, Oort FJ. Termination of short term melatonin treatment in children with delayed Dim Light Melatonin Onset: effects on sleep, health, behavior problems, and parenting stress. *Sleep Med*. 2011;12:875-9.
  8. Pin Arboledas G, Cubel Alarcón M, Martín González G, Lluç Roselló A, Morell Salort M. Habits and problems with sleep from 6 to 14 years in the Valencian community. Children's own view. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:103-15.
  9. Moore M, Allison D, Rosen CL. A review of pediatric non-respiratory sleep disorders. *Chest*. 2006;130:1252-62.
  10. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr*. 2011;2011:892624. Epub 2011 Jun 16.