

Consenso sobre el uso de MELATONINA en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño



©2013 Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Sueño, Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, Sociedad de Psiquiatría Infantil, Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia y Sociedad Española de Neurología Pediátrica.



Edita: Elsevier España, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21.
08021 Barcelona. España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

La elaboración de este consenso y su publicación han sido posibles gracias a una beca no condicionada de Humana Spain, S.L.

Depósito legal: B-21758-2013
Impreso en España

Consenso sobre el uso de MELATONINA en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño

Coordinación:

Gonzalo Pin Arboledas

Asociación Española de Pediatría

Teresa de la Calle

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Inés Hidalgo

Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia

Milagros Merino

Sociedad Española de Sueño

Pedro Javier Rodríguez

Sociedad de Psiquiatría Infantil

Víctor Soto

Sociedad Española de Neurología Pediátrica.

Experto en cronobiología:

Juan Antonio Madrid

*Catedrático de Fisiología, Director del Laboratorio de Cronobiología,
Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.*



ÍNDICE

BLOQUE I: conceptos básicos

1. ¿Por qué un consenso en atención primaria sobre niños y adolescentes con dificultades en el inicio del sueño? 5
2. ¿Por qué un consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades en el inicio del sueño? 5
3. ¿Cuándo se considera que un niño tiene dificultades en el inicio del sueño? 6
4. ¿Cuándo se considera que un adolescente tiene dificultades en el inicio del sueño? 6
5. ¿Qué es melatonina? 7
6. ¿Qué aspectos básicos del metabolismo de melatonina debe conocer el pediatra para usarla correctamente? 7
7. ¿Existe indicación basada en la evidencia sobre el uso de melatonina en pediatría en general? 9
8. ¿Qué datos existen sobre los posibles efectos secundarios de melatonina a corto, medio y largo plazo en niños y adolescentes? 10

BLOQUE II: niños

9. ¿En un niño con insomnio de inicio está indicado el uso de melatonina? 13
10. ¿En un niño con síndrome de retraso de fase está indicado el uso de melatonina? 14
11. ¿En un niño con síndrome de piernas inquietas está indicado el uso de melatonina? 15

BLOQUE III: adolescentes

12. ¿En un adolescente con insomnio de inicio está indicado el uso de melatonina?	17
13. ¿En un adolescente con síndrome de retraso de fase está indicado el uso de melatonina?	18
14. ¿En un adolescente con síndrome de piernas inquietas está indicado el uso de melatonina?	19

BLOQUE IV: terapias cognitivo-conductuales

15. ¿Qué son las terapias cognitivo-conductuales?	21
16. ¿Están indicadas las terapias cognitivo-conductuales en niños con dificultades de inicio del sueño?	21
17. ¿Están indicadas las terapias cognitivo-conductuales en adolescentes con dificultades de inicio del sueño?	22

ANEXOS

- Metodología utilizada.....	25
- Definiciones.....	26
- Formas de presentación de melatonina.....	27
- Medidas complementarias en las dificultades de inicio del sueño	27
- Relación entre la secreción de melatonina y el sueño libre.....	28
- Precauciones a tener en cuenta en la administración de melatonina.....	28
- Algoritmo de actuación del niño con dificultad de inicio de sueño	29
- Algoritmo de actuación del adolescente con dificultad de inicio de sueño	30

BLOQUE I: conceptos básicos

1. ¿POR QUÉ UN CONSENSO EN ATENCIÓN PRIMARIA SOBRE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIFICULTADES EN EL INICIO DEL SUEÑO?

El sueño ejerce un papel fundamental en muchas esferas del desarrollo infantil, como la conducta, el rendimiento escolar y el crecimiento. En una encuesta realizada en la Comunidad Valenciana, un 11,3% de los niños de 6-12 meses de edad presentaban una latencia de sueño mayor de 30 min, y en un estudio realizado en la provincia de Cuenca en adolescentes (17-18 años) un 16,5% duerme mal. Ello demuestra que los problemas de sueño en la infancia y la adolescencia son motivos de consulta frecuentes en atención primaria y que un buen número de consultas debidas a estos cuadros clínicos se resuelven o podrían resolverse en este nivel de atención.

García-Jiménez MA, Salcedo-Aguilar F, Rodríguez-Almonacid F, Redondo-Martínez P, Monterde-Aznar ML, Marcos-Navarro AI, et al. Prevalencia de los trastornos del sueño en adolescentes de Cuenca, España. Rev Neurol. 2004;39:18-24.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Lاین Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/82.

Pin Arboledas G, Cubel Alarcón M, Martín González G, Lluch Roselló A, Morell Salort M. Hábitos y problemas con el sueño en la Comunidad Valenciana. Opinión de los propios niños. An Pediatr (Barc).. 2011;74:103-15.

Pin G, Lluch A, Borja F. El pediatra ante los trastornos del sueño. An Esp Pediatr. 1999;50:247-52.

2. ¿POR QUÉ UN CONSENSO SOBRE EL USO DE MELATONINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIFICULTADES EN EL INICIO DEL SUEÑO?

Hay varias encuestas a profesionales y padres o cuidadores sobre el uso de melatonina para los problemas de sueño pediátrico. Aunque melatonina no es la primera opción de tratamiento, porque la mayor parte de los clínicos prefirió intervenciones no farmacológicas al principio del tratamiento, las opiniones de los profesionales sobre su uso han sido muy favorables. Según los datos obtenidos en estas encuestas, melatonina ocupaba el tercer puesto en cuanto a prescripción de tratamiento farmacológico, siendo utilizada principalmente para las dificultades de inicio o establecimiento del sueño. Sin embargo, algunos clínicos también la usaron si había despertares nocturnos frecuentes (en este caso, sería más recomendable usar formulación de liberación prolongada).

Este incremento en el uso de melatonina hace necesario establecer unas líneas generales para su uso e indicaciones en atención primaria.

Buscemi M, Witmans M. What is the role of melatonin in the management of sleep disorders in children? Paediatr Child Health. 2006;11:517-19.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política

3. ¿CUÁNDO SE CONSIDERA QUE UN NIÑO TIENE DIFICULTADES EN EL INICIO DEL SUEÑO?

El insomnio infantil ha sido definido como la dificultad mantenida, a pesar de la oportunidad de dormir, y en función de la edad del niño, para iniciar y/o mantener el sueño o su calidad y que provoca alteraciones funcionales en el niño y/o su familia.

El insomnio conductual de la infancia según la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño es la dificultad para dormirse, permanecer dormido o ambas situaciones, siendo las dificultades de inicio del sueño el resultado de asociaciones conductuales incorrectas o la ausencia de límites claros. Esta misma clasificación no especifica cuánto debe durar la latencia del sueño para ser considerada patológica sino que indica que los “síntomas del niño reúnen los criterios de insomnio basados en informes de los padres o cuidadores adultos”, lo que implica el carácter subjetivo de la definición de dificultad para iniciar el sueño.

La Guía de Práctica Clínica del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria incluye entre los diagnósticos diferenciales del niño con dificultades al inicio del sueño: insomnio por higiene de sueño inadecuada, insomnio conductual, síndrome de piernas inquietas (SPI) y síndrome de retraso de fase (SRF), una vez descartadas otras enfermedades.

American Sleep Disorders Association, Diagnostic Classification Steering Committee. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, ICSD-2. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2005.

Mindell JA, Emslie G, Blumer J, Genel M, Glaze D, Ivanenko A, et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. Pediatrics. 2006;117:e1223-32.

4. ¿CUÁNDO SE CONSIDERA QUE UN ADOLESCENTE TIENE DIFICULTADES EN EL INICIO DEL SUEÑO?

Como ocurre en los niños, en los adolescentes también el insomnio se caracteriza por una dificultad para conciliar el sueño, interrupciones frecuentes o un despertar antes de la hora deseada. Estos síntomas aparecen a pesar de las circunstancias favorables y de manera persistente, acompañándose de consecuencias diurnas que, en esta edad, repercuten significativamente en el rendimiento escolar y en las relaciones sociales. Los adolescentes tienen, a menudo, dificultad para iniciar el sueño porque, fisiológicamente, la curva de secreción de melatonina endógena está retrasada. Esta circunstancia es progresiva, y se observa ya en niños haciéndose más acusada en adolescentes.

Una deficiente higiene de sueño, el SPI, cuadros de ansiedad (p.ej. ante los exámenes) o ingesta de algunos fármacos (como los que se administran para tratar el asma) o de bebidas estimulantes también provocan dificultad para conciliar el sueño.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Lain Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2009/82.

van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res.* 2005 Jun;14(2):187-94.

5. ¿QUÉ ES MELATONINA?

Melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina) es una indolamina producida principalmente por la glándula pineal durante la noche. Su secreción nocturna se produce como consecuencia de la actividad de un reloj circadiano, localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). Sin embargo, debido a que la luz es un potente inhibidor de la síntesis de melatonina, la secreción de esta sustancia puede ser total o parcialmente inhibida si el individuo se expone a la luz durante la noche, en especial si el espectro de esta luz es blanca o azulada.

Presenta contrastados efectos sobre el sistema circadiano e inmunológico, dotada además de actividad antioxidante, ya que no solo neutraliza radicales libres sino que potencia la actividad de antioxidantes clásicos y de enzimas antioxidantes. Tiene también propiedades oncostáticas, tanto in vivo como in vitro, especialmente sobre tumores dependientes de hormonas. Parte de estos efectos se deben a su acción inmunomoduladora sobre diferentes componentes del sistema inmunitario.

Sus efectos sincronizadores (cronobióticos) sobre el sistema circadiano han sido muy estudiados en diferentes organismos. Además, en humanos, melatonina posee moderada actividad hipnótica, lo que unido a su actividad cronobiótica, justifica su utilización en diferentes situaciones en las que el reloj biológico está alterado (por ejemplo, el jet-lag, los trabajos a turnos, el retraso de fase del sueño).

Macchi M, Bruce J. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinology.* 2004;25: 177-95.

Hardeland R, Madrid JA, Tan D, Reiter, R.J. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analysis of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012;52:139-66.

Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991;12:151-80.

Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61:383-410.

6. ¿QUÉ ASPECTOS BÁSICOS DEL METABOLISMO DE MELATONINA DEBE CONOCER EL PEDIATRA PARA USARLA CORRECTAMENTE?

PROPIEDADES

La glándula pineal sintetiza melatonina a partir del L-triptófano de la dieta. Este, tras ser sometido a hidroxilación y descarboxilación se convierte en serotonina,

siendo la enzima limitante la triptófano-hidroxilasa. A su vez, la serotonina es transformada en N-acetil-serotonina por la enzima N-acetil-transferasa (NAT), y a continuación, por acción de la hidroxindol-O-metil-transferasa (HIOMT), se forma melatonina.

Por tanto, serotonina y melatonina son dos productos derivados del triptófano de la dieta, siendo la enzima NAT la que determina si la serotonina se convertirá o no en melatonina. La actividad de la NAT depende de la liberación de noradrenalina de las terminales simpáticas que inervan la glándula pineal, efecto que tiene lugar durante la noche por la acción del NSQ. La luz nocturna, y también los bloqueantes beta-adrenérgicos impiden la activación de la NAT. Además, factores nutricionales como la disponibilidad de triptófano, vitamina B₆ y folato en la dieta modulan la síntesis de melatonina.

Melatonina es una molécula muy lipofílica, aunque también posee propiedades hidrofílicas; no se almacena en la glándula pineal, sino que es liberada a los capilares conforme se sintetiza. En la sangre viaja mayoritariamente unida a la albúmina (60-70%). El tiempo de semivida tras inyección intravenosa es de unos 30 min, mientras que esta alcanza los 45 min tras su administración oral.

Más del 90% de melatonina circulante se inactiva en el hígado (aproximadamente el 80% del primer paso hepático) por acción del citocromo P450 (isoformas CYP1A1 y CYP1A2) convirtiéndose en 6-hidroximelatonina, que es conjugada con sulfato para ser excretada en la orina como 6-sulfatoxi-melatonina, forma bajo la que se elimina aproximadamente el 90% de melatonina administrada.

PRESENTACIÓN

- Melatonina de liberación rápida: se presenta en forma de comprimidos que deben ser ingeridos, comprimidos que se absorben bajo la lengua y como soluciones de melatonina líquida.
- Melatonina de liberación lenta: comprimidos en los que la hormona se combina con determinadas sustancias que la van liberando de forma progresiva. Recientemente también se han desarrollado parches dérmicos que liberan melatonina poco a poco.

Por tanto, las características farmacocinéticas dependerán del tipo de melatonina considerada, y de la dosis. Para una dosis de 2 mg, melatonina de liberación rápida alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 60 min tras su ingestión, con independencia del estado nutricional. Sus valores permanecen elevados hasta 3-4 h, en los que retornan a la concentración basal. El tiempo de semivida de eliminación de esta melatonina es de 30 a 40 min. Hay que tener en cuenta que cuando melatonina se absorbe en la mucosa oral, su metabolización hepática se ve ligeramente retrasada con respecto a la que se absorbe en el intestino (ya que evita el primer paso hepático).

Por su parte, melatonina de liberación lenta, a igual dosis, alarga los tiempos en los que la concentración permanece elevada y distribuye sus niveles más homogénea-

mente a lo largo de 5-7 h tras su administración. Su cinética es muy dependiente de la ingesta, aumentando sus valores cuando se ingiere junto con alimento.

Los valores endógenos de melatonina plasmática se sitúan alrededor de los 100 pg/ml en sujetos jóvenes durante la noche, mientras que los que se alcanzan tras la administración de 2 mg de melatonina de liberación lenta son de 5 a 10 veces los valores fisiológicos (500 pg/ml para edades de 18-45 años, frente a 1.200 pg/ml en sujetos entre los 55 y 69 años). La misma dosis de liberación rápida produce un aumento entre 20 y 30 veces sobre la concentración endógena, con una $C_{\text{máx}}$ de unos 2.000-3.000 pg/ml.

Breslow ER, Phillips AJ, Huang JM, St Hilaire MA, Klerman EB. A mathematical model of the circadian phase-shifting effects of exogenous melatonin. J Biol Rhythms. 2013;28:79-89.

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.

7. ¿EXISTE INDICACIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA SOBRE EL USO DE MELATONINA EN PEDIATRÍA EN GENERAL?

Es evidente la relación y el papel que melatonina tiene con el sueño y sus trastornos, pero, al mismo tiempo, también es evidente la escasa información existente basada en los pocos trabajos experimentales o ensayos clínicos realizados en pediatría. En una revisión publicada en 2011 (sobre estudios publicados en 1975-2009), de un total de 16 estudios sólo 4 se referían a niños con dificultades de inicio del sueño sin patología de base asociada (213 niños en total de 3 a 13 años).

Los estudios llevados a cabo en edad pediátrica y en adultos muestran que melatonina es eficaz reduciendo la latencia de sueño y adelantando su inicio. Estos efectos guardan más relación con el momento de su administración (efecto cronobiótico) que con la dosis administrada.

Las dosis efectivas muestran un amplio rango que oscila desde 0,3 mg hasta 10 mg al día. El tiempo total de sueño aumenta o no cambia, dependiendo de los estudios; sin embargo, cuando el adelanto del inicio de sueño es importante, el tiempo total de sueño también aumenta. Algunos estudios muestran una disminución de la fragmentación del sueño con melatonina, especialmente en niños con dificultades de desarrollo.

Los moderados efectos hipnóticos de melatonina tienen lugar mediante tres mecanismos:

- Aumento de la oscilación del NSQ.
- Potenciación del complejo GABA-BDZ e inhibición de actividad excitatoria del glutamato.
- Vasodilatación periférica y disminución de temperatura central.

Así mismo, melatonina se ha utilizado durante cortos períodos en niños a partir de los 6 meses de edad sin que se hayan observado efectos negativos significativos.

Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. Res Dev Disabil. 2011;32:939-62.

8. ¿QUÉ DATOS EXISTEN SOBRE LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE MELATONINA A CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES?

Datos procedentes de estudios toxicológicos, realizados en animales de laboratorio, muestran que la concentración de melatonina sin efectos adversos observados fue de 15 mg/kg/día en ratas, lo que equivale a un valor de área bajo la curva 15.000 veces más elevado que el que se observa tras 2 mg de melatonina de liberación lenta en humanos.

Weishaupt et al han descrito que la administración a adultos de dosis diarias de hasta 300 mg de melatonina no produce reacciones adversas de importancia clínica. En caso de sobredosis accidental, el efecto esperado es el de un aumento de la somnolencia.

El uso de melatonina durante un corto período de tiempo (hasta 4 semanas) en edad pediátrica parece bastante seguro, sin que los efectos adversos difieran de los observados con placebo. A largo plazo, sin embargo, no existe aún suficiente información que permita descartar efectos secundarios importantes.

Se dispone de mucha más información sobre la utilización de melatonina a largo plazo (10 años) en adultos que avala la seguridad de su uso prolongado. Los estudios llevados a cabo en adultos con tratamientos con melatonina muestran que la aparición de dolor de cabeza, mareos, náuseas y somnolencia no difiere en caso de administrar placebo. En pocas ocasiones se han evidenciado elevaciones puntuales en transaminasas hepáticas que cesan después del tratamiento. Debido a sus efectos sobre el sistema inmune se desaconseja su utilización en patologías autoinmunes y tumores sanguíneos.

En el caso de tratamientos con melatonina en edad pediátrica habría que añadir tres posibles riesgos: posibles efectos epileptógenos, interacción con la pubertad y posible interacción con el metabolismo de la glucosa.

La hipótesis de los efectos proconvulsionantes de melatonina deriva del estudio de Sheldon, en el que se observaron efectos proconvulsionantes en 4 de los 6 casos tratados con 5 mg de melatonina. Sin embargo, el bajo número de casos, la heterogeneidad de edades (de 9 meses a 18 años) y la heterogeneidad de las lesiones cerebrales de los 6 pacientes, limita la fortaleza de este estudio. El resto de estudios publicados con el objetivo de determinar los efectos de melatonina sobre la epilepsia no muestran mejoras significativas en la sintomatología de los pacientes.

El otro riesgo potencial, sugerido tradicionalmente, es su posible interacción con el desarrollo gonadal. Esta opinión se formó a partir de algún caso clínico que mostró un ade-

lanto de la pubertad en niños cuya glándula pineal no producía melatonina (por presencia de tumores no secretores de la hormona). Además, la pubertad se asocia generalmente a una reducción significativa de la producción de melatonina nocturna. Sin embargo, un estudio reciente de van Geijlswijk et al diseñado específicamente para la detección de alteraciones en el desarrollo de niños ($n = 51$), indica que los niños tratados con melatonina (dosis media: 2,69 mg; rango de dosis: 0,3-10 mg), durante un tiempo medio de 3,1 años (rango: 1-4,6 años) no mostraron diferencias significativas al comparar su desarrollo sexual o sus curvas de peso y talla con la población control de la misma edad y sexo. La disminución de melatonina endógena durante la pubertad, más que ser causa de esta, parece ser una mera asociación como resultado de la maduración del sistema endocrino.

En cuanto a la interacción con el metabolismo de la glucosa, en un estudio reciente realizado en mujeres jóvenes, comparado con placebo, melatonina (5 mg), administrada antes de un test de tolerancia a la glucosa (75 g) iniciado a las 21.00 h, aumentó significativamente el área bajo la curva y la C_{max} de la glucemia en un 57 y un 27%, respectivamente. Este efecto se acompañó de un incremento en la liberación y en la resistencia a la insulina. Cuando el test se realizó a las 9.00 h la administración previa de melatonina también empeoró la tolerancia a la glucosa, aunque en menor medida. Resultados similares obtuvieron Cagnacci et al en mujeres posmenopáusicas con administración de 1 mg de melatonina antes de la prueba de TOG realizada por la mañana.

Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, et al. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;(108):1-7.

Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:339-46.

Cochrane Database Syst. Rev. 2012;Jun13:6.CD006967

Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Melatonin administration impairs glucose tolerance in humans. *Enviado para su publicación.*

Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr*. 2011;2011:892624. doi: 10.1155/2011/892624. Epub 2011 Jun 16.

Sheldon SH. Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children. *Lancet*. 1998;351:1254.

van Geijlswijk IM, Mol RH, Egberts TC, Smits MG. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216:111-20.

Weishaupt JH, Bartels C, Pölking E, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2006;41:313-23.



BLOQUE II: niños

9. ¿EN UN NIÑO CON INSOMNIO DE INICIO ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

Los trabajos originales de Smits et al demuestran una reducción de la latencia de sueño con melatonina en insomnio de conciliación (comparado con placebo).

DOSIFICACIÓN

No se ha establecido un consenso sobre la dosis óptima de melatonina para promover el sueño del niño, probablemente debido a las variaciones en los niveles basales de melatonina y a que las preparaciones orales de melatonina difieren en términos de biodisponibilidad.

Se ha propuesto iniciar con dosis menores de 1-3 mg en lactantes y preescolares y 2,5-5 mg en niños mayores y gradualmente ajustar la dosis según la respuesta. La dosis más recomendada en niños con alteraciones neurológicas oscila entre 3 y 15 mg.

Dosis de 1-5 mg producen en 1 h concentraciones plasmáticas que son de 10 a 100 veces mayores que las del pico máximo nocturno, para descender a los valores normales en 4-8 h.

Cuando el inicio de la secreción nocturna de melatonina (DLMO) es posterior a las 19.30 h, el avance de la hora de secreción es de 25 min cada hora de retraso del DLMO previo.

MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN

Basándonos en las series de casos y ensayos clínicos publicados (todos en niños mayores de un año), en todos los casos de insomnio de inicio melatonina debe administrarse a la misma hora (como norma general unos 60 min antes de la hora habitual de ir a dormir). En aquellos casos en los que exista retraso de fase, la administración de melatonina deberá efectuarse unas 4-6 horas antes del horario habitual de ir a dormir (véanse recomendaciones en apartado 10).

DURACIÓN

No se ha establecido con seguridad la duración del tratamiento con melatonina. En los niños con insomnio de inicio que reciben melatonina, la supresión del tratamiento ocasiona, al cabo de una semana, una vuelta al problema inicial en más del 90% de los casos. Esto sugiere que los efectos cronobiológicos de melatonina sólo se mantienen con su uso continuado, de manera que la necesidad de mantener el avance de fase solo desaparece en el 8% de los que han recibido tratamiento durante 4 años.

Este grupo de consenso recomienda la utilización de agenda de sueño para el diagnóstico y el seguimiento

Escenario	Niño con insomnio de inicio	
Objetivo	Reducción significativa de la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: B
Dosificación	1- 3 mg	Nivel de evidencia: C
Momento de administración	Una hora antes de la habitual para irse a dormir. Siempre a la misma hora	Nivel de evidencia: consenso
Duración	3 semanas	Nivel de evidencia: consenso

Gitto E, Aversa S, Reiter R, Barberi I, Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. J Pineal Res. 2010;50:21-8.

Mila Macchia M, Bruce J N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers Neuroendocrinology. 2004;25:177-95.

Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, et al. 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.

Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, et al. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. J Pineal Res. 2009;47:1-7.

10. ¿EN UN NIÑO CON SÍNDROME DE RETRASO DE FASE ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

En cuanto al tratamiento del SRF, no se observa una relación dosis-respuesta en referencia al inicio del sueño, disminución de latencia de sueño o DLMO. Los efectos de melatonina exógena en relación con estos parámetros aumentan con una hora circadiana más precoz de administración, de manera que el mayor avance se produce cuando se administra entre 4 y 6 h previas al DLMO, ya que el cambio del momento de secreción de melatonina endógena se correlaciona significativamente con el momento circadiano de la administración de melatonina exógena y no con la hora del día de la administración. Así, la magnitud del cambio en el inicio del sueño no se relaciona con la dosis sino con el momento de la administración, por lo que su administración eficaz requiere determinar previamente el DLMO (mediante agenda libre de sueño o, de manera más exacta, determinación salival o urinaria de melatonina o sus metabolitos).

DOSIFICACIÓN

La dosis de melatonina que produce estos cambios de fase varía de 0,5 a 5 mg, dependiendo solo, en parte, de la magnitud del cambio de fase de la dosis. Este cambio de fase se atribuye a la acción del receptor MT2 de melatonina que está presente en el NSQ y su influencia directa en la actividad eléctrica y metabólica cerebral.

MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN

En el tratamiento del SRF es más efectiva cuando se administra 5 h antes del inicio de la secreción de melatonina o 7 h antes del inicio de sueño. Sin embargo, estos hora-

rios de administración tan tempranos podrían generar somnolencia durante la tarde y dificultar las actividades diarias del niño, por lo que será necesario valorar en cada caso los horarios más adecuados (pudiéndose iniciar con una administración algo más tardía y realizar un adelanto de la administración de manera progresiva según la respuesta de inicio de sueño).

Con ello, el 80% de los pacientes de 6-12 años de edad adelantan el inicio del sueño 1 h. Hay que tener en cuenta que esta administración temprana puede originar somnolencia y dificultar las actividades vespertinas de los niños.

DURACIÓN

En niños no se ha establecido la duración del tratamiento; un único estudio retrospectivo describe los efectos a largo plazo con 3-5 mg/día durante 6 meses en 33 niños. Se produce un avance en el inicio del sueño, un aumento de la duración del sueño y una reducción del porcentaje de pacientes que informaban de dificultades escolares.

Este grupo de consenso recomienda reevaluar el tratamiento a las 3 semanas de iniciarlo y cree necesaria la determinación previa de DLMO (mediante agenda libre de sueño durante 15 días, o mediante determinación salival o urinaria de melatonina)

Escenario	Niño con síndrome de retraso de fase	
Objetivo	Adelantar DLMO	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: consenso
Dosificación	0,3-3mg	Nivel de evidencia: consenso
Momento administración	4 -6 h previas al sueño de manera progresiva*	Nivel de evidencia: consenso
Duración	3 semanas	Nivel de evidencia: consenso

*Empezando 2 h previas al inicio de sueño con la menor dosis eficaz, y evaluar clínicamente la evolución.

Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y. Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome. Clin Pediatr (Phil). 2006;45:809-18.

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.

11. ¿EN UN NIÑO CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

El SPI es un trastorno neurológico crónico sensitivo-motor, caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas en situaciones de reposo generalmente asociada a una sensación desagradable. Estos síntomas aparecen o empeoran al final del día y se alivian con el movimiento.

Solo en el artículo de Gringras et al se evalúa el uso de melatonina en SPI. Los resultados de este estudio muestran que melatonina no mejora significativamente la latencia del sueño.

Este grupo de consenso considera que no existe suficiente evidencia científica para recomendar melatonina como terapia de elección en niños con síndrome de piernas inquietas

Escenario	Dificultad de inicio de sueño en niño con síndrome de piernas inquietas	
Objetivo	Disminuir la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Inadecuado	Nivel de evidencia: D

Gringras P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child.* 2008;93:976-81.

BLOQUE III: adolescentes

12. ¿EN UN ADOLESCENTE CON INSOMNIO DE INICIO ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

Las causas del insomnio en adolescentes son múltiples (trastornos primarios, trastornos circadianos, mala higiene de sueño...), por lo que el tratamiento en la mayoría de los casos incluye medidas conductuales y farmacológicas. Melatonina puede disminuir la latencia de sueño mediante un efecto hipnótico y un efecto cronobiótico.

Expertos en medicina del sueño reconocen la eficacia de melatonina en trastornos de sueño. Ferracioli-Oda et al elaboraron un metanálisis sobre eficacia de melatonina en el tratamiento del insomnio que incluye estudios realizados en adultos y algunos en niños y adolescentes, en los que se asume que el tratamiento del insomnio es multifactorial y no sólo farmacológico. Este trabajo demuestra la eficacia de melatonina sobre placebo como tratamiento del insomnio de inicio, con un efecto dependiente de la dosis sobre duración total de sueño y disminución de la latencia. Sin embargo, incluye pocos estudios en menores de 18 años, existe una gran variabilidad de dosis administradas (0,5-5 mg, aunque esta última es la más utilizada) y no aporta resultados específicamente por edades ni diferencia subtipos de trastornos de sueño (que son clasificados según el DSM-IVR y no de acuerdo con la ICSD-2). Los autores reconocen que el efecto de un fármaco es difícilmente mesurable con factores de confusión añadidos.

Eckerberg et al también han observado que melatonina disminuye la latencia de inicio de sueño y se incrementa la duración del sueño.

La dosis empleada es variable según los estudios, oscilando entre 0,05 mg/kg, 0,15 mg/kg, 1 mg, 5 mg. La dosis más empleada es la de 5 mg, aunque no hay evidencia de cuál es la mejor.

Dependiendo del momento de su administración, tendrá efecto cronobiológico (4-6 h antes del DLMO) o hipnótico (1-2 h antes del horario habitual de ir a dormir). Según señalan Ferracioli-Oda et al y Eckerberg et al, mayores dosis y mayor duración del tratamiento se asocian con mayor disminución de la latencia del sueño.

Como señalan Eckerberg et al, una de las dificultades para realizar estudios sobre el sueño en adolescentes es la dificultad en la regulación de los hábitos de sueño en los mismos. De forma indirecta se puede inferir que, regulando dichos hábitos mediante terapia cognitivo-conductual, melatonina sería más eficaz.

Escenario	Adolescente con insomnio de inicio	
Objetivo	Disminuir la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: B
Dosificación	1-5 mg	Nivel de evidencia: consenso
Momento de administración	1 h antes del horario de sueño determinado por agenda libre de sueño	Nivel de evidencia: consenso
Duración	4 semanas	Nivel de evidencia: consenso

Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int.* 2012;29:1239-48.

Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013;8:e63773.

Gringras P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child.* 2008;93:976-81.

van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1605-14.

13. ¿EN UN ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE RETRASO DE FASE ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

Al menos dos metaanálisis han demostrado que melatonina es eficaz frente a placebo para el tratamiento del SRF, aunque la magnitud del efecto varía dependiendo del momento de administración de melatonina. Al analizar la eficacia de melatonina sin considerar cuándo se administra, la eficacia es leve. En cambio, cuando se analiza el efecto de melatonina 5-6 h antes del DLMO en niños mayores de 6 años, la eficacia sobre el inicio de sueño, la latencia de sueño y el tiempo total de sueño es mucho mayor. Hay que tener en cuenta, no obstante, que existen diferencias respecto a los métodos de cuantificación de melatonina, en los resultados según el método diagnóstico utilizado, en la dosis (variable, 0,05 mg/kg, 0,15 mg/kg, 1-6 mg, en general 5 mg), el momento concreto de administración de melatonina (entre 4 y 6 horas antes del DLMO) y la duración de los estudios, que oscila entre 10 días y 4 semanas. Eckerberg et al han evaluado la eficacia de melatonina en SRF, pero no consideran de forma específica el grupo de adolescentes.

En resumen, los estudios evaluados demuestran que melatonina es eficaz clínicamente en el tratamiento de adolescentes con SRF, en general a una dosis de 5 mg y unas 4-6 h antes del DLMO o la hora preferida para acostarse, con el fin de conseguir el efecto cronobiológico. Este efecto se mantiene si se continúa su uso en el tiempo y no se observan efectos adversos o comorbilidades.

Hay que tener en cuenta que si se administra por la tarde puede provocar somnolencia, que no será muy adecuada dependiendo del tipo de actividades que el adolescente realice.

Este grupo de consenso recomienda valorar el momento de administración de forma progresiva (iniciando 2 h antes según agenda libre de sueño)

Escenario	Adolescente con síndrome de retraso de fase	
Objetivo	Adelantar el inicio del sueño	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia: A
Dosificación	1-5 mg	Nivel de evidencia: consenso
Momento de administración	4-6 h previas al sueño de manera progresiva	Nivel de evidencia: C
Duración	Hasta 4 semanas	Nivel de evidencia: consenso

Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005;20:1151-8.

Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int.* 2012;29:1239-48.

Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res.* 2009;47:1-7.

van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1605-14.

14. ¿EN UN ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS ESTÁ INDICADO EL USO DE MELATONINA?

Para el tratamiento farmacológico del SPI se han demostrado eficaces los agonistas dopaminérgicos y, como alternativa, benzodiazepinas, gabapentina, suplementos de hierro y alfaadrenérgicos. Aunque melatonina no se considera una opción terapéutica en el tratamiento del SPI en niños o adultos, sin embargo, y dado que es más segura que los agonistas de la dopamina, se ha utilizado a veces en niños con SPI, aunque la evidencia es muy débil.

El único estudio que evalúa la eficacia de la administración exógena de melatonina en el tratamiento del SPI en 8 pacientes adultos muestra un empeoramiento de los síntomas. No se ha evaluado el uso de melatonina para reducir la latencia de sueño en adolescentes.

Este grupo de consenso considera que no existe suficiente evidencia científica para recomendar melatonina como terapia de elección en adolescentes con síndrome de piernas inquietas

Escenario	Dificultad de inicio de sueño en adolescente con síndrome de piernas inquietas	
Objetivo	Disminuir la latencia de sueño	
Uso de melatonina	Inadecuado	Nivel de evidencia: D

Gringras P. When to use drugs to help sleep. *Arch Dis Child.* 2008;93:976-81.

Whitton S, Dumont M, Petit D, Desautels A, Adam B, Lavigne G, Montplaisir J. Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Med.* 2010;11:351-5.



BLOQUE IV: terapias cognitivo-conductuales

15. ¿QUÉ SON LAS TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES?

Las terapias cognitivo-conductuales han surgido de las teorías del aprendizaje y de los estudios científicos del comportamiento. Se basan en dos postulados fundamentales:

- Cambiar uno o varios comportamientos empleando los factores ambientales (externos al sujeto) y cognitivos (pensamientos, creencias, ideas del sujeto).
- Mantener la preocupación permanente por evaluar los efectos de cada intervención.

La terapia cognitivo-conductual trata de evaluar a través de qué variables específicas es controlado el comportamiento, tras una observación sistemática del comportamiento que se quiere modificar, se realiza un análisis funcional de manera que se establece con la mayor precisión posible los comportamientos problemáticos y las circunstancias en que aparece cada comportamiento determinando los antecedentes y las consecuencias. Con esas premisas y en función de las contingencias del entorno y de los estados afectivos se determinan un número de estrategias terapéuticas para obtener los cambios deseados y se evalúan los resultados obtenidos.

16. ¿ESTÁN INDICADAS LAS TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES EN NIÑOS CON DIFICULTADES DE INICIO DEL SUEÑO?

El tratamiento de los trastornos de sueño en la infancia depende en gran medida de una correcta instauración de medidas de higiene de sueño y del tratamiento cognitivo-conductual, de manera que para los trastornos primarios del sueño la primera línea de tratamiento debe incluir terapia psicológica y conductual.

Así mismo, el tratamiento con melatonina de dichos trastornos se ha demostrado eficaz en metaanálisis recientes. Sería, por tanto, comprensible que la combinación de dos medidas eficaces fuera válida en el tratamiento conjunto de los trastornos de sueño, y así se hace en la práctica clínica habitual en muchos centros. Pero la evidencia clínica se basa la mayoría de las veces en casos o series de casos, por lo que la evidencia al respecto es escasa.

En los niños con insomnio de inicio que reciben melatonina, la supresión del tratamiento ocasiona, al cabo de una semana, una vuelta al problema inicial en más del 90% de los casos. Esto sugiere que los efectos cronobiológicos de melatonina sólo se mantienen con su uso continuado, y por tanto no es adecuado suspender el tratamiento de forma brusca.

Melatonina sola no basta para mantener la recuperación, por lo que se deben aplicar una serie de medidas como: reducción de estímulos 2 horas antes de ir a la cama, evitar el uso de dispositivos electrónicos (especialmente los dotados de pantalla lumínica) y el consumo de bebidas estimulantes.

Este grupo de consenso recomienda el uso sistemático de terapias cognitivo-conductuales en niños con dificultades de inicio de sueño

Escenario	Uso de terapias cognitivo-conductuales + melatonina	
Objetivo	Reducir la latencia de sueño y/o adelantar la hora de sueño	
Uso	Adecuado	Nivel de evidencia: C
Duración	Indeterminado	Nivel de evidencia: C

Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. J Sleep Res. 2012;21:700-9.

Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. J Pineal Res. 2009;47:1-7.

Morgan K, Kucharczyk E, Gregory P. Insomnia: evidence-based approaches to assessment and management. Clin Med. 2011;11:278-81.

17. ¿ESTÁN INDICADAS LAS TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES EN ADOLESCENTES CON DIFICULTADES DE INICIO DEL SUEÑO?

Como se ha comentado en los niños, el tratamiento de los trastornos de sueño depende de la instauración de medidas de higiene de sueño y un tratamiento cognitivo-conductual, combinado con melatonina. Existe poca evidencia científica y esta suele situarse en niños con trastornos neurológicos (mejorando la calidad de sueño y la latencia.)

Para los trastornos primarios del sueño, la primera línea de tratamiento incluye terapia psicológica y conductual y, en los adolescentes, las intervenciones que pueden ser eficaces para el tratamiento del insomnio son: higiene del sueño, control de estímulos, medidas de relajación y reestructuración cognitiva. Si se regulan dichos hábitos mediante terapia cognitivo-conductual, melatonina sería más eficaz, por lo que la combinación de melatonina con cambios conductuales y medidas higiénicas del sueño aumenta la mejoría y motiva a los pacientes. Melatonina sola no es suficiente para mantener la recuperación, por lo que, al igual que en los niños, se deben aplicar una serie de medidas como: reducción de estímulos 2 horas antes de ir a la cama, evitar el uso de dispositivos electrónicos (sobre todo los dotados de pantalla lumínica) y el consumo de bebidas estimulantes.

Así mismo, y al igual que ocurre en niños, el tratamiento con melatonina no debe suspenderse bruscamente.

Este grupo de consenso recomienda el uso sistemático de terapias cognitivo-conductuales en adolescentes con dificultades de inicio de sueño

Escenario	Uso de terapias cognitivo-conductuales + melatonina en adolescentes	
Objetivo	Adelantar la hora de sueño	
Uso	Adecuado	Nivel de evidencia: consenso
Duración	Indeterminado	Nivel de evidencia: consenso

Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2012;21:700-9.

Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. *Chronobiol Int.* 2012;29:1239-48. **Morgan K, Kucharczyk E, Gregory P.** Insomnia: evidence-based approaches to assessment and management. *Clin Med.* 2011;11:278-81.

van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1605-14.



ANEXOS

METODOLOGÍA UTILIZADA

MIEMBROS

Los miembros del grupo de consenso han sido designados por cada una de las sociedades científicas participantes. Junto a ellos forman parte del grupo de consenso un experto en cronobiología y un experto en metodología y Medicina Basada en la Evidencia.

MÉTODO DELPHI MODIFICADO

La metodología adoptada para el consenso es el método Delphi modificado. Se han establecido dos rondas. En la primera de ellas, a cada uno de los expertos se les hizo llegar un dossier con la revisión de la literatura, las definiciones de las variables y el listado de escenarios clínicos. Cada uno debía valorar de 1 a 9 el grado de adecuación del uso de melatonina en los escenarios propuestos. Para cada indicación la puntuación de los expertos se realizó individualmente sin intercambio de opiniones. En la segunda ronda, se remitió a cada miembro del grupo un documento con su evaluación anterior y la evaluación del resto del grupo (sin identificarlos individualmente). Se discutieron los escenarios en los que no había habido acuerdo. Tras esta discusión y de forma individual se volvieron a puntuar los escenarios. De forma conjunta, en una reunión presencial, en la que no hubo presencia de la firma patrocinadora, el grupo de consenso discutió y aprobó el consenso definitivo partiendo de un borrador que con los resultados de la segunda ronda había elaborado un pequeño equipo de redacción formado por miembros del grupo de consenso.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para obtener las mejores pruebas científicas sobre la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia de la administración de melatonina en niños y adolescentes con dificultad para iniciar el sueño. Las fuentes de información utilizadas serán fuentes de información terciarias (TRIPdatabase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Nacional Guideline Clearinghouse, GuiaSalud, INHATA), fuentes de información secundarias (bases de datos internacionales [PubMed, Embase y PsychINFO] y nacionales [IME, IBECs y MEDES]), así como fuentes de información primarias (búsqueda inversa a partir de las referencias bibliográficas de los estudios identificados o de estudios conocidos por los miembros del grupo).

La firma patrocinadora fue ajena a esta selección bibliográfica, que fue realizada directamente por el coordinador del documento.

El período de búsqueda comprendía desde el 1 de enero del 2000 hasta la actualidad. La limitación idiomática fue para las publicaciones en inglés y en español.

DEFINICIONES

A pesar de la definición de grupos de edades, este grupo de consenso considera que las indicaciones para administrar melatonina se aplican desde los **6 meses de edad hasta los 21 años**.

Grupos de edad

Lactante: 0-2 años

Niño:

Preescolar: 2-6 años

Escolar: 7-10

Adolescente:

Inicial: 10-13

Media: 14-17

Tardía: 18-21

Conceptos

Insomnio infantil

Dificultad mantenida, a pesar de la oportunidad de dormir, y en función de la edad, para iniciar o mantener el sueño o su calidad y que provoca alteraciones funcionales en el niño y/o su familia.

Síndrome de retraso de fase (SRF)

Trastorno de sueño primario, caracterizado por un retraso de más de 2 h en los horarios de inicio del sueño y de despertar, en relación con los horarios socialmente aceptados. Los pacientes tienen dificultades para iniciar el sueño y para levantarse a la hora adecuada.

Síndrome de piernas inquietas (SPI)

Trastorno neurológico crónico sensitivo-motor, caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas en situaciones de reposo y generalmente asociada a una sensación desagradable. Estos síntomas aparecen o empeoran al final del día y se alivian con el movimiento.

Inicio de la secreción nocturna de melatonina (DLMO)

En condiciones de luz tenue, el inicio de la secreción nocturna de melatonina (dim light melatonin onset, DLMO) es considerado como el mejor marcador de la fase del reloj circadiano. Se determina mediante el análisis de la melatonina en muestras de sangre o saliva tomadas cada 30 minutos, comenzando 5 horas antes del horario habitual de inicio de sueño y terminando una hora después del horario habitual de inicio de sueño.

Para los conceptos relacionados se han utilizado las definiciones propias del International Classification of Sleep Disorders (ICSD) realizado por la American Academy of Sleep Medicine.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE MELATONINA

- Liberación rápida
 - Presentación líquida
 - ♣ Oral/bucal (sublingual)
 - ♣ Absorción intestinal
 - Presentación en comprimidos
 - ♣ Oral/bucal (sublingual)
 - ♣ Absorción intestinal
- Liberación prolongada

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS EN LAS DIFICULTADES DE INICIO DEL SUEÑO

MEDIDAS DE HIGIENE DE SUEÑO

Rutinas previas al sueño

Procure que los horarios de acostar y levantar sean lo más regulares posibles

Evite las siestas muy prolongadas y/o que terminen más allá de las 17.00 h

No convierta el sueño en un castigo

Favorezca que el dormitorio del niño sea un lugar agradable, evite castigarlo “a su cuarto”

MEDIDAS AMBIENTALES

Favorezca la actividad física y evite que sea a última hora del día

La luz que llega a los ojos durante las mañanas favorece un inicio de sueño más precoz

Una temperatura ambiental en el dormitorio entre 19 y 22 °C centígrados favorece el sueño

Favorezca un ambiente silencioso

El uso de tecnología (internet, ordenadores, juegos, móviles...) debe finalizar al menos 1 h antes del inicio de las rutinas del sueño

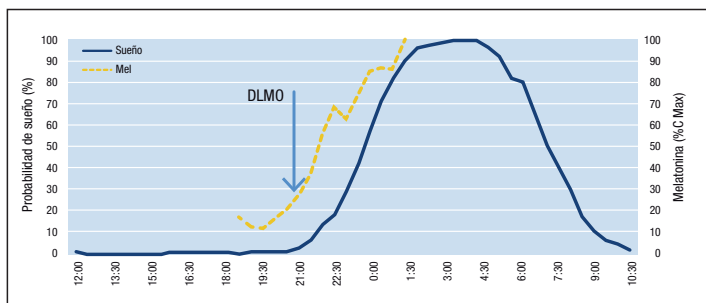
ALIMENTACIÓN

Separe, al menos media hora, la última toma del momento del inicio del sueño

Evite las bebidas excitantes-estimulantes (colas, té, café, preparados comerciales vigorizantes...) a partir de mediodía

Los hidratos de carbono y los alimentos ricos en triptófano (leche) favorecen el sueño tomados con moderación

RELACIÓN ENTRE LA SECRECIÓN DE MELATONINA Y EL SUEÑO LIBRE



Esta relación entre la secreción de melatonina y el sueño libre no está condicionada por horarios de colegio o trabajo. El inicio de la secreción nocturna de melatonina (DLMO, Dim Light Melatonin Onset), determinada en saliva, precede aproximadamente 2 h al sueño. Datos tomados de MA Bonmati-Carrion et al. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology Int.* 2013. In press

PRECAUCIONES A TENER EN CUENTA EN LA ADMINISTRACIÓN DE MELATONINA

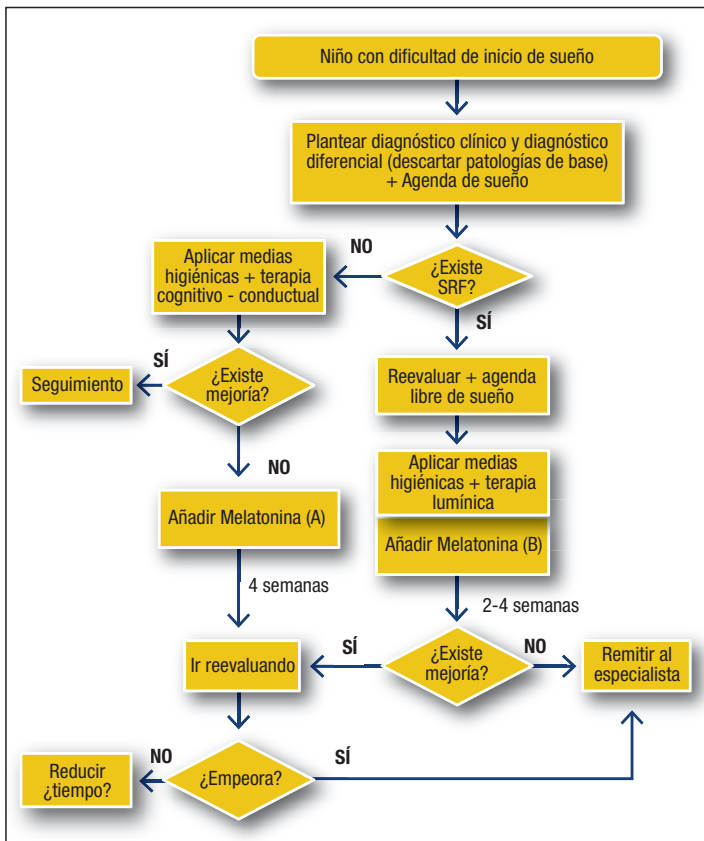
Se administrará con precaución cuando existan las siguientes enfermedades

- Enfermedades autoinmunes
- Asma mal controlada
- Diabetes
- Epilepsia
- Tumores hematológicos

En relación con la ingesta de alimentos

- Melatonina de administración rápida
- No se altera la farmacocinética con la ingesta de alimentos
- Probable interacción en el metabolismo de los hidratos de carbono
- Melatonina de administración prolongada
- Probable interacción en el metabolismo de los hidratos de carbono
- La ingesta de alimentos potencia su concentración

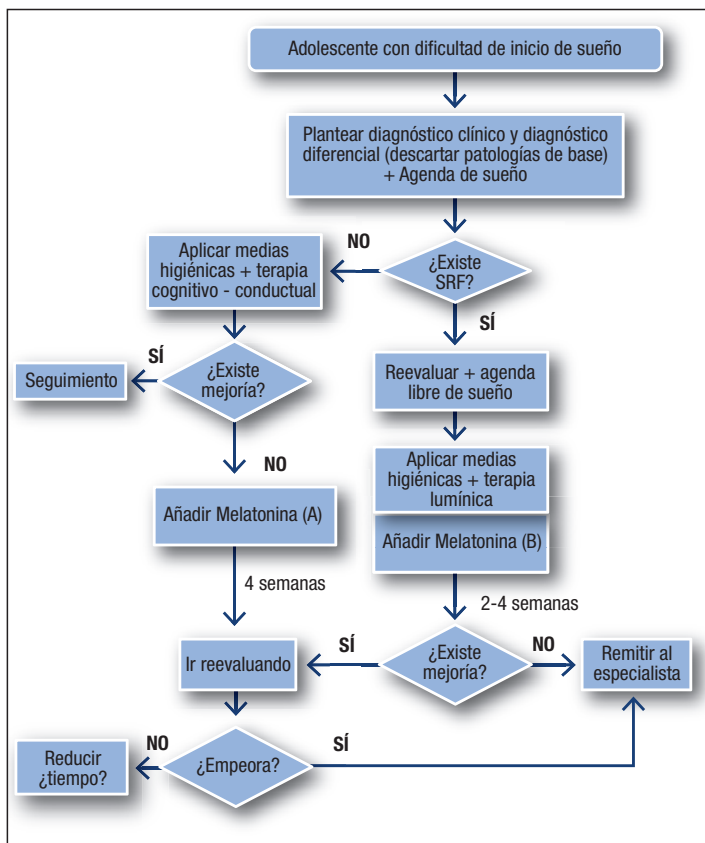
ALGORITMO DE ACTUACIÓN DEL NIÑO CON DIFICULTAD DE INICIO DE SUEÑO



(A) 0,3-3 mg, 1 h antes, siempre a la misma hora, durante 4 semanas.

(B) 0,3-3 mg, 4-6 h antes de hora de inicio de sueño. Ajustar cada 2 semanas.

ALGORITMO DE ACTUACIÓN DEL ADOLESCENTE CON DIFICULTAD DE INICIO DE SUEÑO



(A) 1- 5 mg, 1 h antes del horario de sueño, durante 4 semanas.

(B) 1- 5 mg, 4- 6 h antes de hora de inicio de sueño. Hasta 4 semanas

