

La melatonina exògena en els trastorns del son: eficàcia i seguretat

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Pons JMV. La melatonina exògena en els trastorns del son: eficàcia i seguretat. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2017, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, octubre 2017
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)
Correcció: Albert GF Infographics



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

La melatonina exògena en els trastorns del son: eficàcia i seguretat

Autoria

Joan MV Pons

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Agraïments

L'autor d'aquest informe vol agrair a la Montse Mias el seu ajut en l'examen de les dades de prescripció, a la vocalia d'alimentació i nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona i a la Mireia Espallargues pels seus comentaris. El document ha estat sotmès a revisió externa.

L'autor manifesta no presentar cap mena de conflicte d'interès en relació amb el producte avaluat.



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries de Catalunya

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	12
English abstract.....	20
Introducció.....	27
Els trastorns del son	27
La melatonina	30
a. La melatonina com a medicament.....	32
b. La melatonina com a suplement alimentari.....	34
Objectius	36
Metodologia.....	37
Resultats	39
Metanàlisis i revisions d'estudis clínics	39
Efecte de la melatonina exògena en els trastorns primaris del son	39
Efecte de la melatonina exògena en els trastorns secundaris del son.....	45
Recomanacions/guies de pràctica clínica	52
Adults i ancians	52
Infants i adolescents.....	58
Discussió.....	63
Conclusions.....	68
Annexos	69
Annex 1: Trastorns del ritme circadiari del son.....	69
Annex 2. Productes de parafarmàcia que contenen melatonina	70
Annex 3. Publicacions científiques al PubMed/MEDLINE referides a la melatonina (1958-2016)	74
Annex 4. Metanàlisis/revisions sistemàtiques dels efectes de la melatonina exògena	75
Annex 5. Fàrmacs N05C hipnòtics i sedants.....	76
Annex 6. Consum de fàrmacs hipnòtics i sedants.....	77
Abreviacions.....	81
Bibliografia	82

RESUM

Els trastorns del son

El trastorn del son més comú és l'insomni, que es defineix com la insatisfacció per la quantitat o qualitat del son associada a la dificultat per iniciar o mantenir el son o despertar-se aviat al matí amb incapacitat per tornar a dormir, la qual cosa altera el benestar diürn i les habilitats i el funcionament subjectiu de l'individu. La prevalença de l'insomni primari està entre 1-10% de la població adulta i arriba fins al 25% en els més grans. En nens amb discapacitats i trastorns del desenvolupament pot estar entre el 25% i el 86%.

Segons el tipus de símptoma predominant es diferencien 4 tipus d'insomni: 1) retard en l'inici del son o insomni de conciliació; 2) alteracions en la continuïtat del son o insomni de manteniment; 3) desvetllament primerenc o desvetllament precoç i 4) son no reparador. Segons la duració es parla d'insomni transitori (inferior a una setmana), de curta durada (entre una i tres setmanes) i crònic (superior a quatre setmanes). Per etiologia, tot i que aquesta diferenciació ha estat qüestionada, es parla d'insomni primari, com a diagnòstic d'exclusió i insomni secundari associat a altres malalties.

Les mesures primeres i més importants en l'abordatge terapèutic de l'insomni són les referides a la higiene del son, seguit per les intervencions psicològiques i les medicamentoses. L'avaluació de les intervencions farmacològiques s'aborda en una guia de l'EMA del 2011. Hi ha diverses eines per caracteritzar els símptomes de l'insomni com són els qüestionaris, els diaris, les escales de graduació dels símptomes, totes elles de caràcter subjectiu i, de manera més objectiva, sol utilitzar-se la polisomnografia i l'actigrafia. Una mesura més rarament emprada és la determinació de la melatonina, bé sigui en sang o saliva, i que permet determinar el *dim light melatonin onset* (DLMO) i caracteritzar els diferents trastorns circadianis del son. Recentment, la National Sleep Foundation americana ha tret unes recomanacions pel que fa als indicadors en l'avaluació del son, incloent-hi aquells sobre l'estructura del son.

La melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) és una neurohormona endògena produïda principalment, però no exclusivament, per la glàndula pineal. Actua mitjançant els receptors MT1, MT2 i MT3 del nucli supraquiasmàtic de l'hipotàlem anterior que és l'autèntic rellotge biològic. La melatonina es pot obtenir de fonts naturals, però la majoria és d'origen sintètic. Amb l'edat es redueix la seva secreció natural.

D'ençà del seu descobriment el 1958, la melatonina ha estat subjecte a una gran quantitat creixent d'estudis, descobrint-se múltiples accions fisiològiques que fa que quasi adquireixi la qualitat de "molècula miraculosa" per la seva ubiqüitat i nombre d'activitats en les quals participa (antioxidant, neuroprotectora, anticàncer, immunomoduladora, etc.).

L'EMA va autoritzar la melatonina (Circadin®) el 2007 com a medicament per al tractament de l'insomni primari en adults més grans de 55 anys, però també existeix com a suplement alimentari, estant sotmesa aleshores a les agències de seguretat alimentària. L'AEMPS considera la melatonina com a medicament quan s'incorpora a dosi ≥ 2 mg i, per sota, és un suplement alimentari. En general, no s'han reportat efectes adversos greus amb la melatonina i la DL 50 en ratolins i per via oral està en 1250 mg/kg. Són escassos, tanmateix, els estudis de seguretat a llarg termini amb l'ús de melatonina, així com aquells en població infantil-adolescent i en dones embarassades o que donen lactació.

La regulació de la melatonina és força contradictòria i variable entre països. Als EUA i al Canadà sols existeix com a suplement alimentari, mentre que a Europa té la doble consideració.

a. La melatonina com a medicament

L'EMA va autoritzar la comercialització del Circadin® per al tractament de l'insomni primari en pacients ≥ 55 anys amb mala qualitat del son. La conclusió que fa l'EMA dels estudis presentats per a la seva autorització és que la melatonina és eficaç amb una grandària d'efecte petit i en una fracció petita de la població. Pel que fa a la seguretat no es constata un augment dels efectes adversos, sent els efectes secundaris més comuns el mal de cap, faringitis, lumbàlgia i astènia amb freqüències semblants en el grup melatonina i el grup placebo. No es constaten símptomes d'abstinència amb la seva retirada, ni de rebot.

b. La melatonina com a suplement alimentari

Són molt abundants els productes comercialitzats al nostre país que contenen melatonina. Un estudi recent que avaluava la puritat i la dosis d'alguns d'aquests suplements alimentaris/dietètics en una mostra representativa dels productes accessibles a Espanya i als EUA, constata la presència d'abundants contaminants relacionats estructuralment amb la melatonina. Tots els suplements adquirits a Espanya deien correctament en l'etiqueta, com a efecte sobre la salut, que “podien alleugerir la sensació subjectiva de *jet lag*”. Tanmateix, sols 5 dels 8 productes que declaraven “contribuir a reduir el temps fins a adormir-se” contenien la quantitat de melatonina (1 mg) requerida per a aquesta acció.

Objectiu

Aquest informe sorgeix a petició de la Comissió de Farmàcia Excepcional del CatSalut que ha detectat un increment continuat de demandes de reintegrament de productes amb principi actiu de melatonina i en relació a diferents patologies amb afectació del son, per la qual cosa sol·licita a l'AQuAS un informe sobre l'efectivitat i la seguretat d'aquest producte o principi actiu.

Metodologia

S'ha realitzat una cerca selectiva per a revisions de la literatura amb (sense) una síntesi quantitativa (metanàlisis) d'estudis clínics que avaluen els efectes de la melatonina en els trastorns del son. S'han cercat també guies de pràctica clínica o recomanacions de societats

científiques o d'altres entitats de reconegut prestigi de les quals sols es consideren els trastorns del son, l'insomni especialment, exclouent-se altres patologies relacionades.

S'ha volgut també quantificar el consum de melatonina com a fàrmac i s'han analitzat les dades de dispensació, amb la dificultat afegida que com no és un fàrmac finançat públicament, no hi ha un recull acurat. No s'ha pogut conèixer el consum de melatonina com a suplement alimentari.

Resultats

Metanàlisis i revisions d'estudis clínics

Efecte de la melatonina exògena en els trastorns primaris del son

La metanàlisi de Buscemi recull 14 assaigs clínics amb 279 participants. Tot i ser el resultat principal, latència del son, significatiu estadísticament, no es considera clínicament rellevant, però sí que ho és més quan es considera la síndrome de fase del son retardat. Pel que fa a l'eficiència del son, els resultats afavoreixen la melatonina, però no de forma significativa i amb alta heterogeneïtat. Malgrat la seva popularitat, els autors parlen d'una utilitat limitada de la melatonina en l'insomni primari. La metanàlisi de Brzezinski, amb 17 estudis, afavoreix la melatonina en els trastorns del son, però calen més estudis per delimitar millor la dosi i el moment òptim d'administració.

El trastorn per retard de la fase de son s'examina en la metanàlisi de van Geijlswijk que recull 9 assaigs en adults i nens. Els resultats són favorables en la latència, però no en el temps total de son i també ho són en funció de si la mesura és subjectiva o amb actigrafia. La metanàlisi de Ferracioli-Oda recull 19 estudis amb 1.683 participants. La melatonina redueix la latència del son de forma estadísticament significativa en 7,08 min i augmenta el temps total de son en 8,25 min. Les millores són menors en les mesures objectives i no sembla que la melatonina generi tolerància o habituació.

La Col·laboració Cochrane examina les teràpies farmacològiques en els trastorns del son per canvis en els torns de treball. Hi ha 9 assaigs amb melatonina que mostren que, després del torn de nit i amb dosi entre 1-10 mg, s'augmenta el temps de son durant el dia (24 min) i el temps de son nocturn (17 min), però l'evidència es considera de baixa qualitat. La metanàlisi de Winkler posa el focus en els assaigs clínics aleatoris i comparatius que utilitzen la polisomnografia, però sols un estudi (de 31) és amb melatonina d'alliberació perllongada de 2 mg, sent els resultats negatius.

La revisió de Vural busca determinar la dosi òptima de la complementació amb melatonina en persones ≥ 55 anys, constatant que la melatonina endògena augmenta després de l'administració de la melatonina exògena fins i tot amb dosis baixes, per la qual cosa recomanen que la suplementació hauria de ser amb les dosis més baixes possibles (0,3 mg a 1-2 mg) i preferentment 1 hora abans d'anar a dormir. La darrera metanàlisi de la melatonina en els trastorns primaris del son examina dues poblacions específiques com les afectades per la síndrome de retard en la fase del son i les persones cegues. Els resultats mostren una millora en la latència del son en persones amb la síndrome de retard, però no en les persones cegues que, tanmateix, sí aconsegueixen un son més estructurat.

Efecte de la melatonina exògena en els trastorns secundaris del son

Una primera revisió és la de Phillips sobre la melatonina en nens i adolescents amb trastorns del neurodesenvolupament i que suggereix que, a curt termini, la melatonina pot ser efectiva en la reducció de la latència del son però no en el temps total ni en els desvetllaments nocturns. Buscemi realitza una altra metanàlisi de la melatonina en trastorns del son secundaris on també hi inclou els trastorns per restricció del son. Els resultats, contràriament a altres revisions, no són favorables a la melatonina en el *jet lag* i en casos d'efecte favorable en trastorns secundaris, aquest és petit, sense importància clínica. Tanmateix, es reconeix la seguretat del producte a curt termini.

La metanàlisi de Braam es focalitza en persones amb trastorns del son i discapacitat intel·lectual, mostrant-se uns resultats favorables a la melatonina en la latència d'inici del son i en el nombre de desvetllaments. Els efectes adversos són menors i semblants en els dos grups. Els autors suggereixen que en pacients amb discapacitat intel·lectual poden predominar els trastorns del ritme circadiari del son. De la melatonina en els trastorns del son dels individus amb trastorns de l'espectre autista (TEA), és la revisió de Guénolé la que mostra uns efectes favorables però calen estudis a més llarg termini per tal d'establir la seguretat i efectivitat de la melatonina exògena, la qual s'hauria d'ajustar a les dosis efectives més baixes. També en el TEA és on se centra la revisió i la metanàlisi de Rossignol. L'estudi mostra una millora estadísticament significativa en la duració del son i en la latència fins al son, però no en el temps despert durant la nit. Els efectes adversos són mínims o inexistents. Una altra revisió publicada el 2011 examina el tractament farmacològic dels trastorns del son en nens/adolescents amb discapacitat per trastorn del desenvolupament. Els autors consideren que la melatonina és el producte amb més evidència empírica i amb les millors propietats farmacocinètiques/dinàmiques. La melatonina es mostra més efectiva per al tractament dels trastorns d'inici i de manteniment del son i els efectes adversos són de grau moderat i semblants en el grup experimental i control.

Wright examina en una metanàlisi el paper de la melatonina en la discontinuació de les benzodiazepines i en la qualitat del son. En els 4 assaigs que permeten analitzar la discontinuació, la melatonina no té un efecte significatiu, tot i que l'heterogeneïtat és alta. Xu publica una metanàlisi el 2015 sobre l'efecte de la melatonina en els trastorns del son i la cognició en malalts amb demència, mostrant-se uns resultats favorables pel que fa a l'eficàcia i temps total de son, però sense efecte en la cognició. També la farmacoteràpia per als trastorns del son en els pacients amb demència és objecte d'una metanàlisi de la Col·laboració Cochrane i publicat el 2016. Hi ha 4 assaigs amb melatonina amb 222 participants. En comparació amb placebo, a dosis de fins a 10 mg i durant 8-10 setmanes, no es constata millora ni en el temps total de son, ni en la raó son diürn/nocturn, ni en la cognició o en les activitats de la vida diària. Zhang, per la seva banda, porta a terme una metanàlisi de la melatonina exògena en els trastorns del son en malalties neurodegeneratives. Els resultats mostren que la melatonina té un efecte positiu en la qualitat del son i en la malaltia d'Alzheimer i en el Parkinson i quan s'avalua amb un qüestionari, però no quan s'utilitzen mesures objectives. No es troben diferències significatives pel que fa als efectes adversos.

La metasíntesi (revisió de revisions) de Cuomo en trastorns del son en nens/adolescents i publicada el 2017 inclou 3 revisions focalitzades amb la melatonina. Aquesta és una de les

intervencions amb millors resultats, especialment pel que fa a la latència i la duració del son, tot i que també les intervencions conductuals i els programes d'educació dels progenitors cobreixen la major part de la tipologia de trastorns.

Recomanacions/guies de pràctica clínica

Adults i ancians

Tot i haver passat més de cinc anys de la seva publicació, la primera que s'ha de considerar és la *Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con insomnio en atención primaria* realitzada per l'extinta Agencia Laín Entralgo de Madrid. En ella es comenta la melatonina com a fàrmac i la seva aprovació en pacients ≥ 55 anys amb insomni primari i els seus efectes superiors en la síndrome de retard del son. Per la seva banda, la guia de l'Alberta CPG Program de 2010 parla de la farmacoteràpia com a mesura adjunta a la teràpia cognitiva i conductual, aplicant-se la dosi més baixa i per un curt termini de temps. Considera que en el cas de la melatonina l'evidència és variable.

Hi ha un consens, publicat també el 2010 per l'Associació Britànica de Psicofarmacologia, que considera que els fàrmacs Z i les benzodiazepines són eficaços i segurs, aconsellant l'ús d'aquells amb vida mitjana més curta. De la melatonina comenta que la formulació d'alliberació perllongada millora la latència i la qualitat del son en pacients més grans de 55 anys. En nens, la teràpia cognitivoconductual és d'utilitat i, subsegüentment amb aquesta, la melatonina redueix la latència i modifica la síndrome de fase del son retardat que s'associa a trastorns com el TEA i el TDAH. La major part d'estudis en població infantil ha utilitzat dosis suprafisiològiques i d'alliberació ràpida. Pel que fa als trastorns del ritme circadiari, la melatonina és efectiva en el *jet lag*, en la síndrome de la fase del son retardat –on també pot ser efectiva la teràpia lumínica– i en els trastorns del son lliure.

El grup italià d'estudi del son en demències treu unes recomanacions el 2014 on parla que l'estratègia inicial ha de ser no medicamentosa i diferenciar entre dificultats d'inici i de manteniment del son. Pel que fa al tractament farmacològic, examinen els hipnòtics com en les benzodiazepines de vida mitja curta i els fàrmacs Z. Són els hipnòtics no benzodiazepínicos (Z) i els agonistes dels receptors de la melatonina els fàrmacs més segurs i efectius actualment a l'abast. Tot i que la melatonina mostra uns resultats favorables en les persones grans, els estudis són petits i de curta durada.

La *Guia de bona pràctica clínica en geriatría de l'insomni*, editada per la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología el 2015, fa esment de l'infradiagnòstic de l'insomni en ancians, però a la vegada, del seu sobretractament farmacològic. La GPC, pel que fa a la melatonina, fa esment a la seva menor secreció endògena amb l'edat i a les diferents preparacions existents al nostre país. Recorda la fitxa tècnica com a fàrmac i, contrari a altres hipnòtics, la melatonina no està restringida a insomnis greus i es pot utilitzar fins a tretze setmanes.

L'American Academy of Sleep Medicine actualitza el 2015 unes recomanacions per al tractament dels trastorns intrínsecs (primaris) del ritme circadiari son/vigília. La fortalesa de les recomanacions pel que fa a la melatonina és dèbil en la majoria de situacions (nens/adults, amb/sense depressió, amb/sense demència, amb/sense trastorns neurològics). La Sociedad Española del Sueño, juntament amb el Consejo General de Colegios Médicos

de España, en la guia sobre insomni publicada el 2015, fa referència a la melatonina com a fàrmac d'alliberació perllongada de 2 mg i la seva indicació en adults ≥ 55 anys, mentre que en nens fins als 18 anys no hi ha dades suficients. L'American College of Physicians publica el 2016 una guia per al maneig de l'insomni crònic en adults on comenta que, específicament pel que fa a la melatonina, l'evidència és insuficient per a la seva utilització en població general i ancians. L'evidència sobre l'efectivitat comparada dels diferents tractaments farmacològics és també insuficient.

Sobre l'insomni crònic en adults és la GPC del 2017 de l'American Academy of Sleep Medicine. En ella es fa referència a la melatonina al comentar que té uns efectes de petita grandària, però que la majoria de pacients preferiran aquesta opció enfront de cap altre tractament.

Infants i adolescents

Un document de fa més de deu anys de la seva publicació i que comptava amb el suport de diverses societats científiques (del son, de pediatria, de pediatria extrahospitalària i atenció primària) desaconsellava que la melatonina fos considerada un suplement nutricional i fora del control directe del pediatra o del metge expert en el son. Tota preparació de melatonina, deia, s'ha d'acompanyar d'un full informatiu on s'expliquin els seus usos, recomanacions, dosificacions i limitacions en el coneixement. L'Agència Laín Entralgo publica el 2011 una GPC sobre els trastorns del son en infants i adolescents i en atenció primària. No es recomana el seu ús en menors de 6 anys i en nens entre 6 i 12 anys parla d'uns resultats favorables quan no es respon a les intervencions educatives i psicològiques, tot i que considera que primer ha de ser oficialment aprovada. El NICE publica el 2013 un resum de l'evidència sobre la melatonina (com a fàrmac d'alliberament retardat) en els trastorns del son en nens i adolescents amb TDAH. L'evidència és limitada, no hi ha estudis d'alta qualitat, però la melatonina pot millorar la latència i duració del son. La seva suspensió com a suplement dona lloc a la recaiguda.

Hi ha un consens d'experts publicat el 2014 a l'Anales de Pediatría (Barc) sobre l'ús de melatonina en nens i adolescents, a partir dels 6 anys, amb dificultats per a l'inici del son o amb la síndrome de retard de fase. L'article, favorable a l'ús de melatonina, parla de dosi i moment d'administració, però quant a duració comenta que no s'ha establert amb seguretat en nens, i en adolescents parla de fins a quatre setmanes.

Hi ha un altre consens d'experts internacionals publicat el 2015 sobre el paper de la melatonina en la neurologia pediàtrica. Els autors comenten la rellevància de determinació de la DLMO per tal d'ajustar el moment d'administració de la melatonina, que en infants entre 6 i 12 anys estaria entre les 19 i 23 hores i en adolescents entre 20 i 24 hores. Segons els autors d'aquest consens no hi ha evidència que mostri que la melatonina d'alliberació retardada tingui avantatges sobre la melatonina d'alliberació immediata que sol estar present en els suplementes alimentaris.

Consum de fàrmacs hipnòtics i sedants

Com mostra l'annex 6, al llarg del 2008-2016 la dispensació de receptes d'hipnòtics i sedants (N05C de l'ATC) s'ha incrementat notablement, sent els de consum més elevat el

lormetazepan (derivat de la benzodiazepina) i el zolpidem (fàrmacs Z relacionats amb la benzodiazepina). Selectivament, per a aquests dos fàrmacs es pot veure que el seu consum s'incrementa especialment en el grup d'edat entre 18 i 64 anys i en edats superiors (65-74 i >75), i es manté en un nivell alt en aquests últims, amb una petita baixada recent en la població amb edat laboral. Un consum semblant s'observa amb el zolpidem.

Pel que fa a la melatonina com a fàrmac –per la qual s'ha de recordar que cal prescripció però que no té finançament públic i, per tant, no existeix un registre acurat–, el nombre d'assegurats amb dispensació i més grans de 18 anys ha passat de 68 el 2015 a 148 el 2016 i en menors de 18 anys, de 21 a 26 respectivament.

Conclusions

Resulta paradoxal que per 0,02 mg la melatonina passi de ser un suplement alimentari a ser un medicament que requereix prescripció, tot i que no es finança públicament. Ser un suplement alimentari o un medicament implica una desigual exigència pel que fa a la seva autorització de comercialització per part de les agències reguladores (de seguretat alimentària, de medicaments) a Europa. És coneguda la variabilitat en la qualitat del producte, formulació, dosis i combinacions dels suplements. Això explica en part l'heterogeneïtat entre estudis observada en algunes metanàlisis.

Com a medicament està indicada en adults ≥ 55 anys amb insomni primari i per un màxim de tretze setmanes. L'EMA parla d'un efecte de petita grandària en un grup petit de població adulta/anciana i ha exigít estudis fefaents en la població pediàtrica. En casos de trastorns circadianis del son com pot ser la síndrome de retard de fase, l'efecte de la melatonina s'ha mostrat superior i pot ser més per efecte d'ajust del rellotge biològic que per efecte hipnòtic.

Quan han fracassat intervencions en la higiene del son i de tipus psicològic, la melatonina, que ha mostrat a curt termini un quocient benefici/risc força més favorable en comparació amb altres hipnòtics i sedants, podria ser d'utilitat en nens amb trastorns tipus TEA o TDAH, però no sembla aconsellable una durada superior a la dels adults, amb la dosi mínima que resulti efectiva i avaluant el tractament al cap de les tres setmanes. L'evidència no és del tot concloent i s'han de veure els estudis en curs en aquesta població pediàtrica.

Calen assaigs clínics comparatius i aleatoritzats de caràcter pragmàtic amb una grandària més gran de la mostra i un seguiment més llarg, així com estudis d'efectivitat comparada entre hipnòtics.

RESUMEN

Los trastornos del sueño

El trastorno del sueño más común es el insomnio. Se define como la insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño y se asocia a la dificultad para iniciarlo o mantenerlo, o al hecho de despertarse pronto por la mañana con incapacidad para retomar el sueño. Todo ello altera el bienestar diurno, así como las habilidades y el funcionamiento subjetivo del individuo. La prevalencia del insomnio primario se sitúa entre un 1 y un 10% de la población adulta, alcanzando hasta un 25% en las personas mayores. En niños con discapacidades y trastornos del desarrollo, puede situarse entre un 25% y un 86%.

En función del tipo de síntoma predominante, se diferencian 4 tipos de insomnio: 1) retraso en el inicio del sueño o insomnio de conciliación; 2) alteraciones en la continuidad del sueño o insomnio de mantenimiento; 3) despertar precoz y 4) sueño no reparador. Según la duración, hablamos de insomnio transitorio (inferior a una semana), de corta duración (entre 1 y 3 semanas) y crónico (superior a 4 semanas). Según la etiología, hablamos de insomnio primario, como diagnóstico de exclusión, y de insomnio secundario, asociado a otras enfermedades, si bien dicha diferenciación ha sido cuestionada.

Las medidas de primera línea y más importantes en el abordaje terapéutico del insomnio son las que hacen referencia a la higiene del sueño, seguidas de las intervenciones psicológicas y medicamentosas. La evaluación de las intervenciones farmacológicas se aborda en una guía de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de 2011. Existen distintas herramientas para caracterizar los síntomas del insomnio, como pueden ser los cuestionarios, los diarios o las escalas de evaluación de los síntomas, todas ellas de carácter subjetivo. De forma más objetiva, suelen emplearse la polisomnografía y la actigrafía. Una medida más raramente utilizada es la determinación de la melatonina, ya sea en sangre o en saliva, que permite determinar el *dim light melatonin onset* (DLMO) y caracterizar los distintos trastornos circadianos del sueño. Recientemente, la *National Sleep Foundation* americana ha sacado unas recomendaciones relativas a los indicadores en la evaluación del sueño, incluyendo aquellos sobre la estructura del sueño.

La melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una neurohormona endógena producida principalmente, pero no de forma exclusiva, por la glándula pineal. Actúa mediante los receptores MT1, MT2 y MT3 del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior, que es el auténtico reloj biológico. La melatonina se puede obtener de fuentes naturales, si bien la mayoría es de origen sintético. Su secreción natural se reduce con la edad.

Desde su descubrimiento en 1958, la melatonina ha sido objeto de una cantidad creciente de estudios, que han permitido descubrir en ella múltiples acciones fisiológicas que la convierten casi en la "molécula milagrosa", tanto por su ubicuidad como por el elevado

número de actividades en las que participa (es antioxidante, neuroprotectora, anticáncer, inmunomoduladora, etc.).

La EMA autorizó la melatonina (Circadin®) en 2007 como medicamento para el tratamiento del insomnio primario en adultos mayores de 55 años, pero también se administra como suplemento alimenticio; cuando tal es el caso, está sometida a las agencias de seguridad alimentaria. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera la melatonina como medicamento cuando se incorpora en dosis ≥ 2 mg; por debajo de este valor, se considera un suplemento alimenticio. En general no se han reportado efectos adversos graves asociados a la melatonina, y la dosis letal (DL) 50 en ratón y por vía oral se sitúa en 1.250 mg / kg. Sin embargo, los estudios de seguridad a largo plazo que se han realizado son escasos, y también lo son aquellos realizados en población infantil-adolescente y en mujeres embarazadas o lactantes.

La regulación de la melatonina es bastante contradictoria, además de variable en función del país. En EEUU y Canadá se contempla únicamente como suplemento alimenticio, mientras que en Europa goza de la doble consideración.

a. La melatonina como medicamento

La EMA ha autorizado la comercialización del Circadin® para el tratamiento del insomnio primario en pacientes ≥ 55 años con mala calidad del sueño. La conclusión extraída por la EMA de los estudios presentados para su autorización es que la melatonina es eficaz con un tamaño de efecto pequeño y en una fracción pequeña de la población. En cuanto a su seguridad, no se constata un aumento de los efectos adversos, siendo los más comunes son la cefalea, la faringitis, la lumbalgia y la astenia, con frecuencias similares en el grupo melatonina y en el grupo placebo. No se constatan síntomas de abstinencia tras ser retirada, ni tampoco de rebote.

b. La melatonina como suplemento alimenticio

La cantidad de productos que contienen melatonina comercializados en nuestro país es muy elevada. Un estudio reciente, que evaluaba la pureza de la melatonina y la dosis existente en algunos de estos suplementos alimenticios / dietéticos de entre una muestra representativa de los productos accesibles en España y los EE.UU., constataba la presencia de abundantes contaminantes relacionados estructuralmente con la melatonina. Todos los suplementos adquiridos en España consignaban correctamente en la etiqueta, como efecto sobre la salud, que "podían aliviar la sensación subjetiva de jet-lag". Sin embargo, sólo 5 de los 8 productos que declaraban "contribuir a reducir el tiempo hasta conciliar el sueño" contenían la cantidad de melatonina (1mg) requerida para esta acción.

Objetivo

Este informe surge a petición de la Comisión de Farmacia Excepcional del CatSalut a consecuencia de un incremento continuado detectado en las peticiones de reintegro de productos con principio activo melatonina y relacionados con diferentes patologías con afectación del sueño. Por este motivo, se solicita a la AQUAS un informe sobre la efectividad y la seguridad de este producto o principio activo.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda selectiva, centrada en revisiones de la literatura, ya sea con síntesis cuantitativa (metanálisis) o sin, de estudios clínicos que evalúan los efectos de la melatonina en los trastornos del sueño. Se han buscado también guías de práctica clínica, o recomendaciones de sociedades científicas o de otras entidades de reconocido prestigio, de las cuales únicamente se han considerado los trastornos del sueño, especialmente el insomnio, mientras que otras patologías relacionadas han sido excluidas.

Se ha querido también cuantificar el consumo de melatonina como fármaco y se han analizado los datos de dispensación, con la dificultad añadida de que, al no tratarse de un fármaco financiado públicamente, no se dispone un recuento riguroso. No ha sido posible conocer el consumo de melatonina como suplemento alimenticio.

Resultados

Metanálisis y revisiones de estudios clínicos

Efecto de la melatonina exógena en los trastornos primarios del sueño

El metanálisis de Buscemi recoge 14 ensayos clínicos con 279 participantes. Si bien el resultado principal, la latencia del sueño, es estadísticamente significativo, no se considera clínicamente relevante. En cambio, sí se revela más relevante cuando se considera el síndrome de fase del sueño retrasado. En cuanto a la eficiencia del sueño, los resultados favorecen a la melatonina, pero no de forma significativa, y con alta heterogeneidad. A pesar de su popularidad, los autores afirman que la utilidad de la melatonina en el insomnio primario es limitada. El metanálisis de Brzezinski, con 17 estudios, favorece a la melatonina en los trastornos del sueño; pero son necesarios más estudios para delimitar mejor la dosis, así como el momento óptimo para su administración.

El trastorno por retraso de la fase de sueño se examina en el metanálisis de van Geijlswijk, que recoge 9 ensayos en adultos y niños. Los resultados son favorables en cuanto a la latencia, pero no en el tiempo total de sueño. Además, son variables según la medida sea subjetiva o mediante actigrafía. El metanálisis de Ferracioli-Oda recoge 19 estudios con 1.683 participantes. La melatonina reduce la latencia del sueño de forma estadísticamente significativa en 7,08 min y aumenta el tiempo total de sueño en 8,25 min. Las mejoras son menores en las medidas objetivas, y no parece que la melatonina genere tolerancia o habituación.

La Colaboración Cochrane evaluó las terapias farmacológicas en los trastornos del sueño por cambios en los turnos de trabajo. Existen 9 ensayos con melatonina que muestran que, después del turno de noche y con una dosis de entre 1 y 10mg, se incrementa el tiempo de sueño durante el día (24 min) y el tiempo de sueño nocturno (17 min), pero la evidencia se considera de baja calidad. El metanálisis de Winkler sitúa el foco en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que utilizan la polisomnografía, pero sólo un estudio (de un total de 31) incluye la melatonina de liberación prolongada de 2 mg, y los resultados son negativos.

La revisión de Vural pretende determinar la dosis óptima de la complementación con melatonina en personas con edad ≥ 55 años. Consta que la melatonina endógena aumenta después de la administración de la melatonina exógena, incluso a dosis bajas; por ello recomienda que la suplementación se efectúe con las mínimas dosis posibles (de 0,3 mg a 1-2 mg) y, preferentemente, 1 hora antes de acostarse. El último metanálisis de la melatonina en los trastornos primarios del sueño examina dos poblaciones específicas: las personas afectadas por el síndrome de retraso en la fase del sueño y las personas ciegas. Los resultados muestran una mejora en la latencia del sueño en personas con el síndrome de retraso, pero no en las personas ciegas. Éstas últimas, sin embargo, sí consiguen un sueño más estructurado.

Efecto de la melatonina exógena en los trastornos secundarios del sueño

Una primera revisión es la de Phillips, sobre la melatonina en niños y adolescentes con trastornos del neurodesarrollo. Sugiere que, a corto plazo, la melatonina puede ser efectiva en la reducción de la latencia del sueño, pero no en el tiempo total ni en los despertares nocturnos. Buscemi realizó otro metanálisis de la melatonina en trastornos del sueño secundarios, donde también incluye los trastornos por restricción del sueño. Los resultados, contrariamente a otras revisiones, no son favorables a la melatonina en el jet-lag ni en casos de efecto favorable en trastornos secundarios, en los que dicho efecto es pequeño y carece de relevancia clínica. Sin embargo, sí se reconoce la seguridad del producto a corto plazo.

El metanálisis de Braam se centra en personas con trastornos del sueño y en personas con discapacidad intelectual, y muestra unos resultados favorables a la melatonina en la latencia de inicio del sueño y en el número de despertares. Los efectos adversos son menores y similares en ambos grupos. Los autores sugieren que, en pacientes con discapacidad intelectual, puedan predominar los trastornos del ritmo circadiano del sueño. En cuanto a la melatonina en los trastornos del sueño en individuos con trastornos del espectro autista (TEA), la revisión de Guénolé muestra unos efectos favorables. Pero indica también que son necesarios estudios a más largo plazo para establecer la seguridad y la efectividad de la melatonina exógena, que debería ajustarse a las dosis efectivas más bajas. También en el TEA se centran la revisión y el metanálisis de Rossignol. El estudio muestra una mejora estadísticamente significativa en la duración del sueño y en la latencia hasta el sueño, pero no en el tiempo despierto durante la noche. Los efectos adversos son mínimos o inexistentes. Otra revisión publicada en 2011 examina el tratamiento farmacológico de los trastornos del sueño en niños / adolescentes con discapacidad por trastorno del desarrollo. Los autores consideran que la melatonina es el producto con mayor evidencia empírica y con las mejores propiedades farmacocinéticas / dinámicas. La melatonina se muestra más efectiva para el tratamiento de los trastornos de inicio y de mantenimiento del sueño, y los efectos adversos son de grado moderado, y similares en el grupo experimental y de control.

Wright examina en un metanálisis el papel de la melatonina en la retirada de las benzodiazepinas y en la calidad del sueño. En los 4 ensayos que permiten analizar la retirada, la melatonina no tiene un efecto significativo, aunque la heterogeneidad es alta. Xu publica un metanálisis en 2015 sobre el efecto de la melatonina en los trastornos del sueño y la cognición en pacientes con demencia en la que se muestran unos resultados favorables en cuanto a la eficacia y el tiempo total de sueño, pero sin efecto en la cognición. La farmacoterapia para los trastornos del sueño en los pacientes con demencia también es

objeto de un metanálisis de la Colaboración Cochrane publicada en 2016. Incluye 4 ensayos con melatonina con 222 participantes. En comparación con placebo, a dosis de hasta 10 mg y durante 8-10 semanas, no se constata mejora en el tiempo total de sueño, en la razón sueño diurno / nocturno, ni en la cognición o las actividades de la vida diaria. Zhang, por su parte, lleva a cabo un metanálisis de la melatonina exógena en los trastornos del sueño en enfermedades neurodegenerativas. Los resultados muestran que la melatonina tiene un efecto positivo en la calidad del sueño, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la de Parkinson, cuando se evalúa mediante cuestionario; sin embargo, esto no ocurre cuando se utilizan medidas objetivas. No se observan diferencias significativas en cuanto a efectos adversos.

La metasíntesis (revisión de revisiones) de Cuomo en trastornos del sueño en niños/adolescentes publicada en 2017 incluye 3 revisiones centradas en la melatonina. Se trata de una de las intervenciones con mejores resultados, especialmente en lo que respecta a la latencia y la duración del sueño. No obstante, hay que tener en cuenta que las intervenciones conductuales y los programas de educación de los progenitores cubren la mayor parte de las tipologías de trastornos.

Recomendaciones / guías de práctica clínica

Adultos y ancianos

A pesar de haber transcurrido más de cinco años desde su publicación, la primera a tener en cuenta es la *Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de pacientes con insomnio en atención primaria*, realizada por la extinta Agencia Laín Entralgo de Madrid. En ella se menciona/comenta la melatonina como fármaco y su aprobación en pacientes ≥ 55 años con insomnio primario, así como sus efectos superiores en el síndrome de retraso del sueño. Por su parte, la guía del Alberta CPG Program de 2010 habla de la farmacoterapia como tratamiento adyuvante a la terapia cognitiva y conductual, aplicando la dosis más baja posible y durante un periodo breve. Considera que, en el caso de la melatonina, la evidencia es variable.

Existe un consenso publicado por la Asociación Británica para la Psicofarmacología, también en 2010, que considera que los llamados “fármacos Z” y las benzodiazepinas son eficaces y seguros. De entre ellos, aconseja el uso de aquellos con una vida media más corta. En cuanto a la melatonina, comenta que la formulación de liberación prolongada mejora la latencia y la calidad del sueño en pacientes de ≥ 55 años. En niños, la terapia cognitivo-conductual es de utilidad y, de forma subsiguiente, en combinación con dicha terapia la melatonina reduce la latencia y modifica el síndrome de fase del sueño retrasado asociado a trastornos como el TEA y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La mayoría de estudios realizados en población infantil ha utilizado dosis suprafisiológicas y de liberación rápida. En cuanto a los trastornos del ritmo circadiano, la melatonina es efectiva en el jet-lag, en el síndrome de la fase del sueño retrasada (en el que también puede ser efectiva la terapia lumínica) y en los trastornos del sueño libre.

El grupo italiano de estudio del sueño en demencias sacó unas recomendaciones en 2014 en las que establece que la estrategia inicial debe ser no medicamentosa, y que es necesario diferenciar entre dificultades de inicio y de mantenimiento del sueño. En lo

referente al tratamiento farmacológico, examina los hipnóticos como las benzodiazepinas de vida media corta y los conocidos como “fármacos Z”. Los hipnóticos no benzodiazepínicos (Z) y los agonistas de los receptores de la melatonina son los fármacos más seguros y efectivos disponibles actualmente. Aunque la melatonina muestra unos resultados favorables en personas mayores, los estudios son pequeños y de corta duración.

La Guía de buena práctica clínica en geriatría del insomnio, editada por la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología en 2015, menciona el infradiagnóstico del insomnio en ancianos; pero, a la vez, señala su sobretratamiento farmacológico. En cuanto a la melatonina, la guía hace referencia a su menor secreción endógena con la edad y a las distintas preparaciones que existen en nuestro país. Recuerda que su ficha técnica la cataloga como fármaco, así como el hecho de que, contrariamente a otros hipnóticos, la melatonina no está restringida a insomnios graves y se puede utilizar hasta 13 semanas.

La *American Academy of Sleep Medicine* actualizó en 2015 unas recomendaciones para el tratamiento de los trastornos intrínsecos (primarios) del ritmo circadiano sueño / vigilia. Su grado de recomendación de la melatonina es débil en la mayoría de situaciones (niños / adultos, con / sin depresión, con / sin demencia, con / sin trastornos neurológicos). La Sociedad Española del Sueño, junto con el Consejo General de Colegios Médicos de España, en su guía sobre insomnio publicada en 2015, hace referencia a la melatonina como fármaco de liberación prolongada de 2 mg y su indicación en adultos ≥ 55 años; en niños de hasta 18 años, señala, no se cuenta con datos suficientes. El *American College of Physicians* publicó en 2016 una guía para el manejo del insomnio crónico en adultos en la que comenta que, en lo referente específicamente a la melatonina, la evidencia es insuficiente para justificar su uso tanto en población general como en ancianos. La evidencia sobre la efectividad comparada de los diferentes tratamientos farmacológicos es también insuficiente.

La GPC de 2017 de la *American Academy of Sleep Medicine* trata sobre el insomnio crónico en adultos. Hace referencia a la melatonina y comenta que tiene unos efectos de pequeño tamaño, pero que la mayor parte de pacientes preferirán esta opción en contraposición a ningún tratamiento en absoluto.

Niños y adolescentes

Un documento con fecha de publicación anterior a diez años y que contaba con el apoyo de varias sociedades científicas (del sueño, de pediatría, de pediatría extrahospitalaria y atención primaria) desaconsejaba que se considerase a la melatonina como un suplemento nutricional y que escapara al control directo del pediatra o del médico experto en el sueño. Toda preparación de melatonina, señalaba, debe ir acompañada de una hoja informativa en la que se consignen sus usos, las recomendaciones, las dosificaciones y las limitaciones en el conocimiento. La Agencia Laín Entralgo publica en 2011 una GPC sobre los trastornos del sueño en niños y adolescentes y en atención primaria. No recomienda el uso de la melatonina en menores de 6 años. En niños de entre 6 y 12 años menciona resultados favorables toda vez que no han respondido a intervenciones educativas y psicológicas, aunque considera que primero debe ser oficialmente aprobada. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publica en 2013 un resumen de la evidencia sobre la melatonina (como fármaco de liberación retardada) en los trastornos del sueño en niños y

adolescentes con TDAH. La evidencia es limitada, no hay estudios de alta calidad, pero la melatonina puede mejorar la latencia y duración del sueño. Su suspensión como suplemento da lugar a una recaída.

Existe un consenso de expertos publicado en 2014 en los Anales de Pediatría (Barcelona) sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes a partir de los 6 años de edad, con dificultades para el inicio del sueño o con el síndrome de retraso de fase. El artículo, favorable al uso de melatonina, habla de la dosis y el momento de administración. Sin embargo, en cuanto a la duración, comenta que no se ha establecido con seguridad en niños; en adolescentes, habla de hasta 4 semanas.

Existe otro consenso de expertos internacionales publicado en 2015 sobre el papel de la melatonina en la neurología pediátrica. Los autores comentan la relevancia de determinación del DLMO para ajustar el momento de administración de la melatonina que, en niños de entre 6 y 12 años, se situaría entre las 19 y las 23 horas y, en adolescentes, entre las 20 y las 24 horas. Según los autores de este consenso, no se dispone de evidencia que muestre que la melatonina de liberación retardada tenga ventajas sobre la melatonina de liberación inmediata que suele estar presente en los suplementos alimenticios.

Consumo de fármacos, hipnóticos y sedantes

Según muestra el anexo 6, entre los años 2008 y 2016, la dispensación de recetas de hipnóticos y sedantes (N05C de la clasificación ATC) se ha incrementado de forma notable. Los de mayor consumo son el lormetazepan (derivado de la benzodiazepina) y el zolpidem (fármacos Z, relacionados con la benzodiazepina). De manera selectiva para estos dos fármacos, se puede observar que su consumo se incrementa especialmente en el grupo de edad entre 18 y 64 años y en edades superiores (65-74 y > 75), manteniéndose en un nivel alto en estos últimos y con un pequeño descenso reciente en la población en edad laboral.

En cuanto a la melatonina como fármaco (es necesario recordar que precisa prescripción pero que no se financia públicamente, por lo que no es posible asegurar un registro riguroso), el número de asegurados con dispensación y mayores de 18 años ha pasado de 68 en 2015 a 148 en 2016. Y, en menores de 18 años, de 21 a 26, respectivamente.

Conclusiones

Resulta paradójico que, por 0,02 mg, la melatonina pase de ser un suplemento alimenticio a ser un medicamento que requiere prescripción, aunque no se financie públicamente. El hecho de ser un suplemento alimenticio o, por el contrario, ser un medicamento implica una desigual exigencia en cuanto a la autorización de comercialización por parte de las agencias reguladoras (de seguridad alimentaria, de medicamentos) en Europa. Es conocida su variabilidad en factores como la calidad del producto, la formulación, la dosis y las combinaciones de los suplementos; esto explica, en parte, la heterogeneidad entre estudios observada en algunos metanálisis.

Como medicamento, está indicada en adultos ≥ 55 años con insomnio primario y durante un máximo de 13 semanas. La EMA habla de un efecto de pequeña magnitud en un grupo pequeño de población adulta / anciana, y ha exigido estudios fehacientes en la población

pediátrica. En casos de trastornos circadianos del sueño como puede ser el síndrome de retraso de fase, el efecto de la melatonina se ha mostrado superior. Esto puede explicarse más por el efecto de ajuste del reloj biológico que por efecto hipnótico.

Cuando han fracasado intervenciones en la higiene del sueño e intervenciones de tipo psicológico, la melatonina, que ha mostrado a corto plazo un cociente beneficio / riesgo bastante más favorable en comparación con otros hipnóticos y sedantes, podría ser de utilidad en niños con trastornos de tipo TEA o TDAH. Aun así, no parece aconsejable administrarla con una duración superior a la de los adultos, ni en una dosis superior a la mínima que resulte efectiva. Sería necesario también evaluar el tratamiento transcurridas 3 semanas. La evidencia no es del todo concluyente, y se deben ver los estudios en curso en esta población pediátrica.

Son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados de carácter pragmático con un mayor tamaño de muestra y más largo seguimiento, así como estudios de efectividad comparada entre hipnóticos.

ENGLISH ABSTRACT

Sleep disorders

Insomnia is the most common sleep disorder. It is defined as a dissatisfaction with the amount or quality of sleep, associated with difficulties in initiating or maintaining sleep or early waking with the inability to go back to sleep, which disturbs daytime well-being and the subjective ability and functioning of the individual. The prevalence of primary insomnia in the adult population ranges from 1 to 10%, reaching 25% among the elderly. In children with disabilities and developmental disorders, it can range from 25 to 86%.

Depending on the type of symptom that predominates, 4 types of insomnia are differentiated: 1) delay in falling asleep or sleep-onset insomnia; 2) disturbances in the continuity of sleep or maintenance insomnia; 3) early waking or early waking accompanied by 4) nonrestorative sleep. Depending on the duration, insomnia may be either transient (less than one week), short-term (1 to 3 weeks) or chronic (over 4 weeks). Although the etiological classification of insomnia has been questioned, primary insomnia is commonly considered an exclusion diagnosis, whereas secondary insomnia is deemed to be associated with other disorders.

The first and most important measures in the therapeutic approach to insomnia are those related to sleep hygiene, followed by psychological and pharmacotherapeutic interventions. The evaluation of pharmacological interventions was addressed in a guide published by the European Medicines Agency (EMA) in 2011. Several tools are used to typify insomnia symptoms including subjective measures like questionnaires, diaries, and symptom grading scales, as well as objective measures like polysomnography and actigraphy.

The measurement of melatonin levels, either from blood or saliva samples, less frequently used, allows determining the dim light melatonin onset (DLMO) and categorizing the different circadian sleep disorders. Recently, the American National Sleep Foundation has made recommendations regarding the indicators for the evaluation of sleep, including those based on sleep structure.

Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is an endogenous neurohormone that is largely, but not exclusively, produced by the pineal gland. It operates through the MT₁, MT₂ and MT₃ receptors of the suprachiasmatic nucleus of the anterior hypothalamus, our true biological clock. Melatonin can be obtained from natural sources but in most cases is synthetic. The natural secretion of melatonin declines with age.

Since its discovery in 1958, melatonin has been subject to an ever-increasing number of studies. The findings of its multiple physiological effects almost seem to endow melatonin with the properties of a "miracle molecule" due to its ubiquity and the sheer number of processes it's involved in (antioxidant, neuroprotective, anticancer, immunomodulatory, etc.).

In 2007 the EMA authorized the use of melatonin (Circadin®) as medication for the treatment of primary insomnia in adults over 55, but melatonin is also used as a dietary supplement; in this case, it is subject to food security agencies in these cases. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS, as per the acronym in Spanish) treats melatonin as a drug when it is used in doses of ≥ 2 mg; below this, it is classified as a dietary supplement. Overall there have been no reports of serious melatonin side effects and the lethal dose (LD) 50 for mice by oral administration is 1250 mg/kg. However, long-term safety studies on the use of melatonin on the child-adolescent population and pregnant or breastfeeding women are scarce.

Melatonin regulation is rather contradictory and variable between countries. In the USA and Canada, it is only regulated as a dietary supplement, while in Europe it is regulated in two different ways.

a. Melatonin as medication

The EMA authorized the marketing of Circadin® for the treatment of primary insomnia in patients aged ≥ 55 with poor sleep quality. Based on the registry studies, the EMA concluded that melatonin is effective and has a small effect size on a small fraction of patients. Regarding its safety, no increase in the frequency of side effects is recorded. The most common side effects were headache, pharyngitis, lower back pain, and asthenia, with similar frequencies in the melatonin and placebo groups. Neither withdrawal nor rebound symptoms are observed when dosages are stopped.

b. Melatonin as a dietary supplement

Many products that contain melatonin are marketed in Spain. A recent study evaluating the purity and dosage in some of these dietary or nutritional supplements in a representative sample of products available in Spain and the USA found many pollutants that were structurally related to melatonin. All supplements acquired in Spain were correctly labeled with this potential health effect: "could alleviate the subjective sensation of jet-lag". However, only 5 out of 8 products that claimed to "contribute to reducing the time before falling asleep" contained the amount of melatonin required for this effect (1 mg).

Objective

This report was written at the request of the Exceptional Pharmacy Commission of the Catalonia Health Service (*Comissió de Farmàcia Excepcional of CatSalut*) which has detected an increasing demand for reimbursement for products with an active melatonin ingredient related to various pathologies affecting sleep. For this reason, the Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS, as per the acronym in Catalan) was asked to produce a report on the effectiveness and safety of this product or active ingredient.

Methodology

A selective search has been carried out using literature reviews – either with quantitative syntheses (meta-analysis) or without them – of clinical studies that evaluate the effects of melatonin on sleep disorders. Research has also been carried out into clinical practice

guides and recommendations from scientific societies and other prestigious entities. However, only the sections that deal with sleep disorders, particularly insomnia, were taken into account, whereas those related to other pathologies were excluded.

The use of melatonin as a drug has also been quantified, and the dispensation data have been analyzed. However, it is worth mentioning that, as melatonin is not a publicly funded drug, there are no accurate registries regarding its use. Data on the consumption of melatonin as a dietary supplement could not be gathered.

Results

Meta-analysis and reviews of clinical studies

The effect of exogenous melatonin on primary sleep disorders.

Buscemi's meta-analysis includes 14 clinical trials with 279 participants. Although sleep latency (the main outcome) was statistically significant, it was not considered clinically relevant. Conversely, clinical relevance arises when delayed sleep phase syndrome is considered. In terms of sleep efficiency, the results favor melatonin, but not in a significant way and with high heterogeneity. Despite the popularity of melatonin, the authors describe melatonin as being of limited utility in primary insomnia. Brzezinski's meta-analysis, which refers to 17 studies, supports the use of melatonin for sleep disorders but acknowledges the need to conduct more studies to better define the dose and the best time to administer it.

Delayed sleep phase disorder is examined in van Geijlswijk's meta-analysis, which includes 9 trials involving adults and children. The results are favorable in terms of latency, but not in terms of total sleep time and are moreover dependent on whether the measure used is subjective or based on actigraphic recordings. Ferracioli-Oda's meta-analysis is based on 19 studies involving a total of 1683 participants. In a statistically significant way, melatonin reduces sleep latency by 7.08 min and increases the total sleep time by 8.25 min. These improvements are found to be lower in objective measures and melatonin does not appear to generate tolerance or habituation.

The Cochrane Collaboration assessed the pharmacological therapies for sleep disorders arising from changes in work shifts. There are 9 melatonin trials that show that after a night shift, for doses of 1 to 10 mg, daytime sleep duration is increased (by 24 min) and so is nighttime sleep duration (by 17 min), but the evidence is considered to be of low quality. Winkler's meta-analysis focuses on randomized controlled trials using polysomnography, but there is only one study (of 31) that involves 2 mg of prolonged-release melatonin, and the results are negative.

The objective of the Vural's review was to determine the optimum dose for melatonin supplementation in people aged ≥ 55 . Endogenous melatonin is shown to increase after exogenous melatonin was administered, even at low doses, and therefore the review recommends the lowest possible doses (0.3 mg to 1-2 mg), taken preferably 1 hour before going to sleep. The last meta-analysis of melatonin in primary sleep disorders examines two specific populations: those affected by delayed sleep phase syndrome and blind people. The results reveal improvements in sleep latency for people with delayed sleep phase syndrome, but not for the blind, who, nevertheless obtained improvements in sleep structure.

The effect of exogenous melatonin on secondary sleep disorders

The first review, conducted by Phillips in children and adolescents with neurodevelopmental disorders; suggests that, in the short term, melatonin can be effective in reducing sleep latency, but not in improving total sleep duration or night awakenings. Buscemi carried out another meta-analysis of melatonin in secondary sleep disorders in which sleep restriction disorders are also included. The results, contrary to other reviews, do not favor melatonin in jet-lag, and in cases of a favorable effect on secondary disorders, this effect is small and has no clinical significance. However, the short-term safety of the product is recognized.

Braam's meta-analysis focuses on people with sleep disorders and intellectual disabilities and shows melatonin to have favorable results on sleep onset latency and the number of awakenings. The side effects are minor and similar in both groups. The authors suggest that for patients with intellectual disabilities circadian rhythm sleep disorders may predominate. The favorable effects of melatonin for sleep disorders in patients with Autism Spectrum Disorders (ASD) were first reported in the Guénolé's review. However, the authors suggest that longer-term studies are needed to establish the safety and effectiveness of exogenous melatonin, which would need to be adjusted to the lowest effective doses. Rossignol's review and meta-analysis also focuses on ASD. This study shows a statistically significant improvement in sleep duration and sleep latency, but not in the time spent awake at night. Side effects are minimal or nonexistent. Another review published in 2011 examines the pharmacological treatment of sleep disorders in children and adolescents with disabilities caused by developmental disorders. The authors consider melatonin to be the product that is supported by the best empirical evidence and that contains the best pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Melatonin is seen to be more effective for the treatment of sleep initiation and sleep maintenance disorders, and the side effects are mild and do not differ greatly between the experimental and control groups.

In one meta-analysis, Wright examines the role of melatonin in the discontinuation of benzodiazepines and the quality of sleep. In the 4 trials that allow discontinuation to be analyzed, melatonin did not have a significant effect, although heterogeneity is high. In 2015 Xu published a meta-analysis on the effect of melatonin on sleep disorders and cognition in patients with dementia, showing favorable results regarding the effectiveness and total sleep time, with no effect on cognition. Additionally, pharmacotherapy for sleep disorders in patients with dementia was assessed on a meta-analysis from the Cochrane Collaboration, published in 2016. The meta-analysis included 4 melatonin trials involving 222 participants. Compared to the placebo group, at doses of up to 10 mg for 8 to 10 weeks, no improvement is found in the total sleep time, nor in the ratio of day to night sleep, nor in cognition or quotidian activities. On the other hand, Zhang performs a meta-analysis on the use of exogenous melatonin in sleep disorders in people with neurodegenerative diseases. The results show that melatonin has a positive effect on the quality of sleep on Alzheimer's disease and Parkinson's when evaluated with a questionnaire, but not when objective measures are used. There are no significant differences in side effects.

Cuomo's meta-synthesis (review of reviews) on sleep disorders in children and adolescents, published in 2017, includes 3 reviews focused on melatonin. This is one of the studies with the best results, particularly for latency and duration of sleep, despite the fact that behavioral interventions and parenthood education programs also cover most of the disorder types.

Recommendations and clinical practice guidelines

Adults and the elderly

Although 5 years have passed since its publication, the Clinical Practice Guide for the Management of Patients with Insomnia in Primary Health Care (translated from the Spanish: *Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con insomnio en atención primaria*), carried out by the now defunct *Agencia Laín Entralgo* in Madrid, must be considered. In it, melatonin is described as a drug and approved for patients aged ≥ 55 with primary insomnia, and its superior effects on delayed sleep syndrome are noted. Also, the 2010 Alberta CPG Program 2010 discusses pharmacotherapy as an adjuvant treatment to cognitive and behavioral therapy, using the lowest dose for a short period of time. It is thought that in the case of melatonin, the evidence is variable.

There is a consensus statement, published in 2010 by the British Association for Psychopharmacology, which considers benzodiazepines and the so-called “Z drugs” to be effective and safe, and recommends the use of those with the shortest half-life. Regarding melatonin, the prolonged-release formulation is said to improve latency and sleep quality in patients over 55. In children, cognitive-behavioral therapy is useful and, subsequent to this, melatonin is said to reduce latency and modify the delayed sleep phase syndrome associated to disorders such as ASD and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Most studies focused on children used supraphysiological and rapid-release doses. When it comes to circadian rhythm disorders, melatonin is effective for jet-lag, for delayed sleep phase syndrome where light therapy can also be effective, and in free-running disorders.

The Italian sleep study group on dementia issued recommendations in 2014 about how the initial strategy must not involve medication and ought to differentiate between sleep onset and sleep maintenance difficulties. Regarding pharmacological treatment, hypnotics such as benzodiazepines with short half-lives and Z drugs are examined. Non-benzodiazepine (Z) hypnotics and melatonin receptor agonists are the safest and most effective drugs currently available. Although melatonin has been seen to have favorable results in the elderly, the studies are small and of short duration.

The Good Clinical Practice Guide for the treatment of insomnia in geriatric patients published in 2015 by the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology (*Sociedad Española de Geriátría y Gerontología*) mentions the underdiagnoses of insomnia in the elderly and that, nevertheless, drugs are overused in treatment. With respect to melatonin, the CPG charts the reduction of the endogenous secretion of melatonin with age and lists the different products available in Spain. It recalls melatonin’s classification as a drug and the fact that, unlike other hypnotics, melatonin is not restricted to severe insomnia and can be used for up to 13 weeks.

In 2015 the American Academy of Sleep Medicine updated their recommendations for the treatment of intrinsic (primary) disorders of the circadian sleep-wake rhythm. The recommendations regarding melatonin are weak in most situations (for children and adults, with or without depression, with or without dementia, and with or without neurological disorders). In the 2015 insomnia guide, the Spanish Society of Sleep (*Sociedad Española del Sueño*) along with the General Council of Medical Colleges of Spain (*Consejo general de*

Colegios Médicos de España), describe melatonin as a 2mg prolonged-release drug advisable for adults aged 55 or over, while for children of up to 18 there were insufficient data. In 2016 the American College of Physicians published a guide for the management of chronic insomnia in adults in which it is stated that there is insufficient evidence for the use of melatonin for the general population and the elderly. The evidence on the comparative effectiveness of different pharmacological treatments is also insufficient.

The 2017 GPC of the American Academy of Sleep Medicine is about chronic adult insomnia. In it, melatonin is mentioned: it is said to have little effect, but that most patients prefer it over any other treatment.

Children and adolescents

A document published over 10 years ago which had the support of several scientific societies (relating to sleep, pediatrics, outpatient pediatrics and primary health care) advised against melatonin being considered a nutritional supplement or being placed outside of the control of pediatricians or sleep specialists. It stated that any product containing melatonin must be accompanied by an informative sheet explaining its uses, recommendations, doses and the limitations in knowledge about it. In 2011 the *Agencia Laín Entralgo* published a CPG on sleep disorders in children and adolescents and those in primary health care. Melatonin use is not recommended for children aged under 6. For those aged 6 to 12 the document reports favorable results where there is no response to educational and psychological interventions, although it is stated that its use must first be officially approved. In 2013 a summary of the evidence on melatonin (as a delayed-release drug) for sleep disorders in children and adolescents with ADHD was published by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Evidence is limited and there are no high-quality studies, but melatonin is seen to improve the latency and duration of sleep. Discontinuing its administration as a supplement gives rise to relapse.

In 2014 an expert consensus statement was published in *Anales de Pediatría (Barcelona)* on the use of melatonin in children and adolescents over 6 with difficulty initiating sleep or with delayed sleep phase syndrome. The article, which is favorable to the use of melatonin, discusses dosage and time of administration, but where it is stated that duration has not been safely established for children and adolescents, a period of up to four weeks is discussed.

In 2015 another consensus statement from international experts was published on the role of melatonin in pediatric neurology. The authors describe the relevance of the determination of the DLMO in order to adjust the moment of melatonin administration, which would be between the hours of 19:00 and 23:00 for children aged 6 to 12 and between the hours of 20:00 and 00:00 for adolescents. According to the authors of these consensus, there is no evidence to show that delayed-release melatonin has advantages over the immediate release melatonin that is usually present in food supplements.

The consumption of hypnotics and sedatives

As shown in Annex 6, from 2008 to 2016, the distribution of hypnotic and sedative prescriptions (ATC group N05C) has increased markedly: lormetazepam (derived from

benzodiazepine) and zolpidem (Z drugs, related to benzodiazepines) account for the biggest consumption rates. The consumption of these two drugs has increased, particularly for the 18 to 64 age group and for older age groups (65 to 74 and over 75), for the latter remaining at a high level, while for the working-age population a recent (small) drop has taken place.

When it comes to melatonin as a drug, it must not be forgotten that although a prescription is required, it is not publicly funded and, therefore, no accurate records are available. The number of people recorded to have received it has gone from 68 in 2015 to 148 in 2016 for over 18s and from 21 to 26 for under 18s.

Conclusions

It seems paradoxical that a change of only 0.02 mg of melatonin makes the difference between being a dietary supplement and being prescription medication, even though it is not publicly funded. Depending on melatonin's status as either a dietary supplement or a drug, the requirements for its marketing authorization from regulatory agencies (food safety and medication) in Europe are different. The variability in product quality, formulation, doses, and combinations of supplements is recognized and this partly explains the heterogeneity between studies observed in some of the meta-analyses.

As a drug, it is approved for adults aged 55 or over with primary insomnia, for a maximum of 13 weeks. The EMA describes a small effect size on a small fraction of the adult and elderly population and has called for reliable studies on the pediatric population. In cases of circadian sleep disorders, such as phase delay syndrome, the effect of melatonin has been shown to be greater, which could be more related to the adjustment of the biological clock than to the hypnotic effect.

When sleep hygiene and psychological interventions have failed, melatonin, which has shown a relatively favorable risk-benefit ratio compared to other hypnotics and sedatives, could be useful for children with disorders like ADS or ADHD. However, it seems advisable to not use a longer duration than that used for adults with the minimum effective dose and evaluating the treatment at 3 weeks. The evidence is not entirely conclusive and the ongoing studies on this pediatric population must be seen.

Randomized controlled trials of a pragmatic nature with a larger sample size and a longer follow-up period, as well as studies on the comparative effectiveness of hypnotics, are required.

INTRODUCCIÓ

Els trastorns del son

Existeixen diferents trastorns del son,^a sent l'insomni el més comú i que afecta totes les edats. L'insomni, segons el DSM-V, es defineix com la insatisfacció per la quantitat o qualitat del son associat a la dificultat per iniciar o mantenir el son, o despertar-se aviat al matí amb incapacitat per tornar a dormir.¹ Per tant, independentment de les diferents definicions d'insomni que s'utilitzin, el criteri diagnòstic comú és el d'un son insatisfactori, sigui en l'inici, en el manteniment o en el despertar-se aviat, que altera el benestar diürn i les habilitats i funcionament subjectiu de l'individu.² No cal dir que s'ha de donar l'oportunitat i la circumstància adequada per al son.

La prevalença d'insomni, que augmenta amb l'edat, és molt variable a causa de les diferents definicions utilitzades i maneres de mesurar-ho. Les queixes sobre l'insomni estan presents en un 30-45% dels adults al llarg d'un any, però la prevalença d'insomni primari, amb criteris del DSM-IV-TR està entre l'1 i el 10% de la població general adulta i arriba fins a un 25% en els més grans.³ Dependrà, també, de si es considera l'insomni ocasional o de curt termini, que pot afectar el 30-50% de la població i l'insomni crònic que, en els països industrialitzats, pot tenir una prevalença del 5-10%.⁴ L'impacte sobre la salut és considerable en associar-se amb fatiga diürna, baix estat d'ànim, irritabilitat i percepció de mala salut. L'insomni s'associa amb alteracions en l'àmbit de la funció social i ocupacional, reduint la productivitat i fent al subjecte més susceptible d'errors. S'associa, també, amb la depressió i altres trastorns orgànics. La somnolència diürna augmenta el risc de caigudes.¹

En pediatria la conceptualització d'insomni és semblant, dificultat per iniciar o mantenir el son i que es veu com un problema per al nen o el cuidador. Presenta una alta prevalença en els nens amb discapacitats per trastorns del desenvolupament, on pot estar entre el 25% i el 86%. Són comuns els trastorns del son en els nens cecs, amb trastorns d'espectre autista (TEA), amb trastorn de dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) i amb síndromes específiques (Williams, Rett, Tourette, etc.).⁵

Es reconeixen diferents tipus d'insomni, sent les principals tipologies les definides per la Classificació Internacional d'Atenció Primària, el DSM-V de l'Associació Americana de Psiquiatria, la Classificació Internacional de malalties de l'OMS (ICD-10) i la Classificació Internacional dels trastorns del son (ICSD-II) de la Societat Internacional del Son. Segons el tipus de símptoma predominant es diferencien 4 tipus d'insomni:

- 1) Retard en l'inici del son o insomni de conciliació, que és la forma més freqüent i associada a problemes mèdics, fàrmacs i estats d'ansietat.
- 2) Alteracions en la continuïtat del son o insomni de manteniment: apareixen períodes de vigília (desvetllaments) freqüents o perllongats durant el son.

^a Trastorns de la son, no considerats en aquest document, són les hipersòmnia, les parasòmnia, però el més comú, com s'ha referit, és l'insomni.

- 3) Desvetllament primerenc o desvetllament precoç, quan el darrer desvetllament es produeix, com a mínim, dues hores abans del que és habitual pel pacient.
- 4) Son no reparador.

Els símptomes solen superposar-se o modificar-se amb el temps. Segons la duració es parla d'insomni transitori (inferior a una setmana), de curta durada (entre una i tres setmanes) i crònic (superior a quatre setmanes). En els dos primers se sol reconèixer un factor precipitant de molt diversa mena.

Segons l'etiologia es diferencia l'insomni primari, com diagnòstic d'exclusió, no relacionat amb narcolèpsia, respiració, trastorn del ritme circadiari, parasòmnia o altre trastorn mental (trastorn depressiu major, ansietat generalitzada, deliri), ni per efecte directe de substàncies (drogues, fàrmacs) o d'una malaltia. L'insomni secundari s'associa a altres malalties o situacions adaptatives i que, entre les associacions principals, es reconeix la mala higiene del son, les alteracions psiquiàtriques i les alteracions cronobiològiques. Entre aquestes últimes (vegeu més endavant) s'inclouen els trastorns següents: l'avançament de fase (dormir aviat amb desvetllament precoç), el retard de fase (dificultats en l'inici del son i en llevar-se), ritme son/vigília irregular (distribució caòtica dels períodes de son i vigília durant el dia i la nit), el treball de canvi de torns, el *jet lag* (en viatges transoceànics en creuar diverses zones horàries), l'insomni per malalties mèdiques i neurològiques, l'insomni fatal familiar (malaltia prionica d'herència dominant), la síndrome de les cames inquietes i el degut per fàrmacs (anticonvulsions, broncodilatadors, antidepressius, descongestius, beta-bloquejants, esteroides i estimulants).^{1,6} Aquesta diferenciació entre insomni primari i secundari ha estat qüestionada darrerament pel fet de la superposició de les causes i l'escassa implicació pràctica, tot i que, òbviament, s'ha de tenir en compte la morbiditat present. Els trastorns cronobiològics, del ritme circadiari de son/vigília passarien a ser trastorns d'insomni primari, seguien sent per exclusió o amb la necessitat de proves objectives i la resta serien trastorns d'insomni secundaris.

Sense entrar a fons en l'abordatge terapèutic de l'insomni, s'ha de recordar que les mesures primeres, i més importants, són les referides a la higiene del son, seguit per les intervencions psicològiques i les medicamentoses. Les dues primeres solen anar combinades. En el cas del tractament cognitivoconductual, unes 5 a 8 sessions, també es combinen teràpies cognitives i intervencions com la restricció del son, l'entrenament en la relaxació i el control d'estímuls.⁷ L'ús de productes per induir el son, hipnòtics, té una llarga història, sent comuns abans del segle XX els opioïdes, algunes herbes, les sals de bromur i l'alcohol. En la primera part del segle XX predominaven els barbitúrics, que són suplantats als anys 70 per les benzodiazepines (la primera, introduïda el 1963, va ser el clordiazepòxid i, després, el diazepam). Als anys 90 s'introdueixen els fàrmacs Z (zolpidem) que pretenien superar els inconvenients de les benzodiazepines i des del 2005, als EUA i no pas a Europa, hi ha l'agonista de la melatonina ramelteon.⁴

L'avaluació de les intervencions en l'insomni, en especial dels medicaments, s'aborda en una guia de l'EMA efectiva des del setembre del 2011. Pel que fa al disseny dels estudis, la guia parla com estàndard d'or l'estudi clínic, aleatoritzat, comparatiu amb placebo, doble cec i paral·lel. Emfatitza la inclusió d'un comparador actiu en algun dels assaigs confirmatoris.³

Hi ha diverses eines ben establertes i a l'abast per caracteritzar els trastorns del son i els símptomes de l'insomni com són els qüestionaris, els diaris, les escales de graduació dels símptomes –totes aquestes de caràcter subjectiu– i, de manera més objectiva, sol utilitzar-se la polisomnografia^b i l'actigrafia,^c però també el vídeo i l'electroencefalografia. Els criteris d'eficàcia, doncs, poden ser de dos tipus: 1) efectes subjectius (autoavaluació) en l'entorn natural i 2) efectes objectius neurofisiològics (polisomnografia multicanal) habitualment en entorn de laboratori. Entre els criteris que, com a mínim, s'han d'avaluar s'inclouen els següents:³

- latència en l'inici del son (temps entre estirar-se per dormir i l'inici del son)
- continuïtat en el son (temps despert al llit després d'iniciar el son)
- duració del son (temps adormit)
- sensació de son reparador i qualitat del son
- funcionament durant el dia en l'entorn natural

Una mesura, més rarament emprada, és la determinació de la melatonina, bé sigui en sang o en saliva. Això permet determinar el que es coneix com a *dim light melatonin onset* (DLMO) i que constitueix la millor mesura del ritme de 24 hores de la melatonina. La DLMO es defineix com el moment en què la melatonina salival arriba als 4 pg/ml o quan el nivell sanguini assoleix els 10 pg/ml. La seva determinació és important per tal d'optimitzar el tractament dels trastorns circadianis del son amb luminoteràpia i melatonina. S'ha descrit una sèrie de trastorns del ritme son/vigília com són els següents:⁸

Síndrome de la fase de son retardada	Es caracteritza per dificultat extrema en iniciar el son a l'hora convencional de la nit i grans dificultats per aixecar-se al matí a temps per anar a treballar/escola.
Síndrome de la fase de son avançada	Contrari a l'anterior, es caracteritza per una gran dificultat en mantenir-se despert al capvespre i despertar-se d'hora al matí.
Ritme irregular son/vigília	Fluctuacions tant a l'inici com a la fi del son.
Ritme de son i vigília lliure	Es caracteritza per un inici del son i el seu final que cada dia es presenten més tard.
Síndrome de mala adaptació al canvi de torn	Es dona en els treballadors per torns i es caracteritza per un trastorn crònic del son amb fatiga en aixecar-se i símptomes gastrointestinals. Després d'un canvi nocturn de torn, calen dies per recuperar el ritme son/vigília normal.
Jet lag	Trastorn del ritme son/vigília que segueix a un vol que creua diferents zones horàries.

En l'annex 1 es presenta un gràfic que ajuda a interpretar aquests trastorns circadianis del son. Altres mesures comunes són l'eficiència del son (temps adormit sobre el total de temps al llit) i mesures de qualitat de vida percebuda, siguin genèriques o específiques, com alguns

^b La polisomnografia és un dispositiu utilitzat per a l'estudi del son. Permet el registre de nombrosos paràmetres com l'EEG, moviments oculars, activació muscular (EMG), ritme cardíac (ECG), patró respiratori i pulsoxiemètria.

^c L'actigrafia és un dispositiu, no invasiu, en forma de polsera/rellotge que permet recollir els moviments durant la son. Utilitzat des dels anys 90 per a l'estudi dels trastorns del son, el desenvolupament tecnològic ha incrementat sensiblement les seves capacitats quasi a l'escala de la polisomnografia.

qüestionaris determinats, destacant entre aquests el *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI) i l'*Insomnia Severity Index* (ISI).^d

Recentment, la National Sleep Foundation americana, amb el suport de diverses societats científiques, ha fet unes recomanacions pel que fa als indicadors en l'avaluació del son, incloent-hi aquells sobre l'estructura del son. Els experts participants en aquest consens estableixen els paràmetres idonis per a cadascun d'ells i segons l'edat dels individus. Aquests indicadors se sintetitzen en la taula següent:⁹

Indicador	Mesura	Sinònim	Definició
Eficiència del son	%		Raó entre el temps total de son i temps al llit
Latència del son	Minuts		Temps de transició entre desvetllament i dormir-se
Son REM	%	Son paradoxal	Raó de temps en fase REM respecte temps total de son
Son N1	%	Son no REM (NREM), son 1, son lleuger	Raó de temps en N1 respecte temps total de son
Son N2	%	Son 2 NREM	Raó de temps en N2 respecte temps total de son
Son N3	%	Son onja lenta; son profund. Son 3 NREM	Raó de temps en N3 respecte temps total de son
Migdiades	Nombre	Episodi de son (diürn)	Nombre de migdiades en 24 h
Duració migdiades	Minuts	Episodi de son	Temps mitjà de cada migdiada
Freqüència migdiades	Dies	Episodi de son	Dies de la darrera setmana amb migdiades
Arousals	Nombre/h		Canvis de son profund (NREM) a lleuger o de son REM a desvetllament. Pot acompanyar-se d'augment de l'activitat to electromiogràfic i la freqüència cardíaca i moviments corporals
Desvetllaments (> 5 min)	Nombre/nit		Nombre episodis/nit en què s'està despert > 5 minuts
Desvetllar-se després d'inici son	Minuts		Temps en minuts que s'està despert després d'haver iniciat el son i abans del desvetllament final

La melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) és una neurohormona endògena produïda principalment, però no exclusivament, per la glàndula pineal a partir de l'aminoàcid triptòfan i que se segrega quan comença a fer-se fosc. Està associada als ritmes circadianis (ritme de son i vigília d'algunes funcions fisiològiques) i a la regulació del son, responent al ritme de llum/fosc del dia i de les estacions de l'any. La melatonina actua, principalment, mitjançant els receptors MT1, MT2, MT3 del nucli supraquiasmàtic de l'hipotàlem anterior,¹⁰ l'autèntic rellotge biològic.

La melatonina es pot obtenir de fonts naturals, animals principalment, però donat els riscos que aquest origen comporta, la major part s'obté avui en dia de forma sintètica. La producció circadiana de la melatonina endògena s'inicia pels estímuls fòtics quan comença la foscor. El seu pic màxim es dona cap a les 2-4 h de la nit, decreixent en la segona part de la nit. Amb l'edat es redueix la seva secreció natural. La melatonina es pot mesurar en la sang i en

^d El PSQI mesura la qualitat i els patrons del son en adults. La puntuació va de 0 a 28 i valors > 5 suggereixen una qualitat del son pobre. L'ISI mesura l'estrès i gravetat de les dificultats del son en adults. La puntuació està entre 0 i 28 i puntuacions entre 0 i 7 suggereixen insomni sense significació clínica; 8-14 insomni subíndex; 15-21 insomni moderat; i 22-28 insomni greu.

la saliva (30-40% dels nivells sanguinis).¹¹ L'escassetat relativa de recerca clínica sobre la melatonina, contràriament a la recerca bàsica, s'explica per no poder-se patentar. En ser una hormona natural i en ser fàcil i barata la seva síntesi de laboratori, la indústria farmacèutica té més interès a desenvolupar anàlegs que sí que es poden patentar.¹² Sí que, tanmateix, es patenten combinacions que inclouen la melatonina i altres fàrmacs.¹³

La melatonina, d'ençà del seu descobriment el 1958 per part d'Aaron Lerner, que buscava el trastorn bioquímic subjacent en els malalts amb vitiligen,^{12,14} ha estat subjecte a una gran i creixent quantitat d'estudis (vegeu annex 3). S'han descobert múltiples accions fisiològiques en l'organisme que quasi fan que adquireixi la qualitat de "molècula miraculosa", ubíqua, pel gran nombre d'activitats en les quals participa (antioxidant, neuroprotectora, anticancerosa, immunomoduladora, etc.).^{15,16}

L'EMA va autoritzar la melatonina (Circadin®) el 2007 com a tractament de l'insomni primari en adults més grans de 55 anys, però fins al 2013 no es va comercialitzar en el nostre context. També existeix la melatonina com a suplement alimentari, amb la qual cosa se li ha donat un caràcter de producte "natural" per facilitar el son en persones d'edats molt diferents. Com a suplement i com a medicament, els productes que contenen melatonina estan sotmesos a una regulació en organismes reguladors ben distints (Agència de Seguretat Alimentària, EMA y AEMPS), força més exigent la segona (fàrmac) que la primera (suplement alimentari).^e El maig del 2010, l'AEMPS va ordenar la retirada del mercat d'uns quants productes que tenien en la seva composició la substància farmacològica activa melatonina a dosis iguals o superiors a 2 mg, que és la dosi del fàrmac autoritzat per l'EMA. Per tant, l'AEMPS considera la melatonina com a medicament quan s'incorpora en dosis superiors a 2 mg i, per sota, és un suplement alimentari.¹⁷

Amb la melatonina, en general, no s'han reportat efectes adversos greus. La DL 50 per via oral en animals de laboratori és de 1.250 mg/kg en el ratolí i superior a 3.200 mg/kg en la rata.⁷⁰ En ancians de més de 80 anys, dosis tan altes com de 50 mg no van tenir efectes negatius pel que fa a la memòria, capacitat de concentració o activitat motora.¹² Una revisió de la National Academy of Sciences americana deia que la seva utilització a curt termini i a dosis ≤ 10 mg/dia –més alta que les dosis cronobiòtiques típiques– sembla segura en adults sans, però es recomana precaució en nens i adolescents i en dones en edat reproductiva.⁵⁸ Efectes adversos com mal de cap, somnolència, hipotensió, hipertensió, molèsties gastrointestinals, exacerbació de l'*alopecia areata* han estat referits amb dosis altes de melatonina i en adults sans. Els mateixos efectes s'han descrit en dosis més baixes en aquelles persones amb trastorns preexistents. La melatonina també s'ha associat amb l'augment dels símptomes depressius i es recomana precaució en aquells pacients que estan prenent warfarina o que pateixen epilèpsia, de resultes de casos referits a l'OMS. Una publicació recent referia alteració de la tolerància a la glucosa en dones sanes.⁵⁸ Tanmateix,

^e La regulació dels complements alimentaris obliga a la seva notificació, a l'autoritat competent (l'agència de l'Estat o la de Catalunya i d'altres CCAA que en disposin) de la posada en el mercat, amb caràcter previ o simultani a la seva comercialització en el nostre país. Com a complement alimentari estan les vitamines i els minerals. Fora d'aquesta composició, es poden autoritzar altres productes si aquests han rebut l'autorització d'algun altre estat membre de la UE (reconeixement mutu), com és el cas de la melatonina com a suplement alimentari.

són escassos els estudis a llarg termini amb l'ús de la melatonina, així com aquells en població infantil/adolescent¹⁸ i en dones embarassades o que donen lactació.¹⁹

La melatonina d'alliberació perllongada, medicament amb 2 mg, manté uns nivells semblants als fisiològics durant la nit, imitant els patrons de secreció de la melatonina endògena, mentre que els complements alimentaris de melatonina produeixen inicialment pics plasmàtics elevats que provoquen una dessensibilització i internalització dels receptors de melatonina, amb una menor recuperació dels mateixos l'endemà. Això pot provocar que una nova administració de melatonina a l'inici de la nit, no trobi receptors funcionals i acabi resultant ineficaç.²⁰ S'ha referit, tanmateix, que no hi ha evidència que demostrï que la melatonina d'alliberació perllongada tingui avantatges sobre la melatonina d'alliberament immediat.²¹

Mentre altres preparats hormonals necessiten prescripció mèdica, la regulació de la melatonina, com s'ha referit, és força contradictòria i variable entre països. Als EUA es considera un suplement dietètic mentre que a Austràlia és un fàrmac que precisa recepta mèdica. Al Canadà la melatonina és considerada un producte natural amb efectes sobre la salut que és de lliure accés sempre que les preparacions tinguin els estàndards de fabricació, etiquetatge i seguretat exigits.²² A Europa es comercialitza de les dues maneres, com a medicament (amb prescripció en el cas dels països nòrdics i Espanya) i com a suplement alimentari, d'acord amb l'Agència Europea de Seguretat Alimentària que reconeix el seu efecte en la reducció del temps de latència del son amb dosi d'1 mg i presa un xic abans d'anar al llit. A Espanya, com a Europa, es presenta de les dues maneres (fàrmac amb 2 mg i complement alimentari ≤ 1,99 mg), però com a medicament requereix prescripció i no està finançat pel sistema públic de salut. En països sense cap mena de regulació de la melatonina pot haver-hi al mercat preparats amb altes dosis o amb additius que poden tenir la seva acció farmacològica i efectes adversos.^{22,23} Dins d'Europa es poden trobar països on, a part del medicament (Circadin®), hi ha suplementos o complements alimentaris de venda en parafarmàcies o supermercats i en dosis superiors als 2 mg.

a. La melatonina com a medicament

Com s'ha referit, el Circadin® (melatonina, tabletes d'alliberació perllongada)^f va rebre, a través d'un procediment centralitzat per l'EMA, l'autorització de comercialització dins l'espai de la UE el 2007 i per al tractament de l'insomni primari en pacients ≥ 55 anys amb una mala qualitat del son.²⁴

Val a dir que la primera submissió a l'EMA va ser l'any 2000 i va acabar sent retirada el 2002 perquè no se'n va demostrar l'efectivitat en l'insomni primari, amb la qual cosa es va acabar sol·licitant assessorament científic per a les fases subsegüents de desenvolupament del medicament.²⁵

L'eficàcia clínica en la nova sol·licitud d'autorització se sustentava en els estudis clínics realitzats el 2003-2005 i que són el NEURIM-VIIIa (amb un comparador actiu, zolpidem), NEURIM-VIII (suspès per manca de reclutament) i NEURIM-IX. Aquest darrer és un assaig clínic aleatoritzat comparatiu amb placebo en pacients més grans de 55 anys amb insomni

^f Circadin®, tabletes de 2 mg d'alliberació perllongada amb 30 comprimits i amb PVP 23 €.

primari i amb tractament durant tres setmanes. També es van presentar 5 assaigs exploratoris de petita grandària i curta durada coneguts com a NEURIN.²⁵

En el NEURIN-I, realitzat en un laboratori del son en gent gran (independents, institucionalitzats, sense trastorn del son) amb insomni, la variable principal era la durada total dels desvetllaments després de l'inici del son mesurat amb la polisomnografia. Els resultats no mostraren diferències respecte al placebo. Pel que feia a les variables secundàries, la latència fins a l'inici del son es reduïa 9 minuts, així com hi havia una reducció del 50% en la duració del temps despert i abans de l'inici del son com a percentatge del temps adormit.

El NEURIN-IV volia determinar la dosi mínima efectiva en pacients amb insomni més grans de 55 anys que eren responedors i que subsegüentment eren aleatoritzats amb control placebo. Els no responedors prenen dosis de 5 mg. Mentre en els primers no hi havia diferències respecte placebo amb dosi de 0,2 mg, 0,5 mg i 2 mg, sí que hi havia diferències significatives en els no responedors pel que fa a la qualitat del son.

El NEURIN-V era una extensió a sis mesos (després a dotze) per avaluar l'eficàcia i seguretat a llarg termini. Pel que fa a la variable primària no s'observaven diferències significatives amb 5 mg a les quatre i set setmanes. Sense emmascarament, semblava que en el subgrup de més grans de 55 anys hi havia diferències en l'anàlisi *post hoc*.

El NEURIN-VII és un estudi fase III, doble cec, paral·lel, aleatoritzat i comparatiu amb placebo de dosi de 2 mg de Circadin® durant tres setmanes en més grans de 55 anys amb insomni primari (criteris DSM-IV) i bona adherència terapèutica en el període previ només amb placebo. La variable primària de resultat era la qualitat del son segons alguns dels ítems del qüestionari *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ).

El NEURIN-IX seguia els mateixos criteris que l'anterior en població de 55-80 anys, però el resultat principal era la taxa de responedors definits per una millora ≥ 10 mm en el LSEQ i en els paràmetres de conducta durant la vigília.

L'informe d'avaluació de l'EMA ho resumeix dient que en els estudis NEURIN-VIII i NEURIN-IX 1.186 pacients entraren en la fase primera i, d'aquests, 965 varen ser aleatoritzats i 767 completaren els estudis. D'aquests, sols 334 (NEURIN-IX) varen ser inclosos en les anàlisis d'eficàcia, dels quals 169 van ser tractats amb Circadin® i 165 amb placebo. En l'estudi amb comparador actiu (NEURIN-VIIIa) amb zolpidem 10 mg, dels 179 reclutats, 114 completaren l'estudi (57 amb zolpidem i 57 amb placebo).

Sense entrar en les anàlisis específiques dels diferents estudis, segons intenció de tractament i per protocol, i la metanàlisi d'aquests, val a dir que la taxa de responedors era estadística i significativament superior en el grup experimental (32,4% enfront de 18,7%). En l'estudi amb comparador actiu, la diferència en la latència subjectiva fins al son (en minuts) comparativament amb placebo era inferior en el grup del Circadin® respecte al zolpidem (-8,8 min enfront de -17,3 min).²⁵

La conclusió, segons l'EMA, que sorgeix dels diferents estudis és que la melatonina és eficaç amb una grandària d'efecte petit i en una fracció petita de població. Pel que fa a la seguretat, no es constata un augment dels efectes adversos (37% en Circadin®, 31% en placebo), sent els efectes secundaris més comuns el mal de cap, faringitis, lumbàlgia i astènia amb freqüències semblants en els dos grups. No es constata tampoc símptomes d'abstinència amb la seva retirada ni de rebot. El Circadin® sembla, doncs, un fàrmac segur i ben tolerat en les dosis i indicacions recomanades. Es desaconsella la seva utilització en pacients amb epilèpsia o amb afectació de la funció renal o hepàtica. S'ha de tenir també cura al tractar pacients amb malalties autoimmunes. En metabolitzar-se a nivell hepàtic mitjançant els enzims CYP1A1 i CYP1A2 es recomana no administrar simultàniament cimetidina, estrògens, metoxalen i fluvoxamina. Se suggereix un pla de gestió de riscos per completar l'avaluació en aspectes de seguretat específics. Amb posterioritat, l'any 2009, el comitè pediàtric de l'EMA va refusar l'autorització del producte en la població pediàtrica (<18 anys) per manca de dades suficients de la seva eficàcia i seguretat²⁶. Hi ha un pla d'investigació en població pediàtrica (trastorns de l'espectre autista –TEA– i malalties neurogenètiques i entre 2 i 18 anys) acordat amb l'EMA.²⁷

Com a medicament, la melatonina sols es pot dispensar amb prescripció mèdica i, en el cas d'Espanya, el Circadin® no està inclòs dins la prestació farmacèutica del sistema públic de salut. Aquest estatus com a medicament i el seu reembossament és molt variable entre països. A França, per exemple, les farmàcies poden subministrar preparats basats en la melatonina i ser utilitzats fora de les indicacions de la fitxa tècnica. A França, l'avaluació del fàrmac de l'HAS conclou dient que proporciona un tractament simptomàtic de l'insomni primari i que la raó eficàcia/efectes adversos és modesta, existint productes alternatius mèdics i no mèdics. Tanmateix, es critica la manca de comparació amb els tractaments actualment a l'abast, així com de dades sobre la gravetat de l'insomni en els estudis realitzats. El Comitè de Transparència acaba recomanant la seva inclusió entre les medicines que l'Assegurança Nacional reembossa (35%) en la indicació aprovada (insomni primari en més grans de 55 anys) i fins a 18 mesos. Reclama també que s'avaluï el seu efecte en el consum de benzodiazepines i substàncies relacionades.²⁸

L'avaluació del Circadin® per part de la Therapeutics Goods Administration australiana recollia 3 estudis pivot fase III i 1 estudi pivot en laboratori del son. Inclouen pacients de 55 anys o més amb insomni primari. El fàrmac s'aprovava com a monoteràpia i en tractaments de curta duració de l'insomni primari en pacients ≥ 55 anys queixosos d'una mala qualitat del son. Afegia que la seva seguretat estava clarament demostrada tot i que la seva eficàcia era modesta i variable.²⁹

b. La melatonina com a suplement alimentari

Tant Europa com els EUA defineixen suplement alimentari/dietètic com aquells aliments comercialitzats en forma de dosi –sigui en càpsules, tablettes, píndoles, líquids, gels o en pols– el propòsit dels quals és suplementar la dieta amb una font concentrada de nutrients o altres substàncies amb un efecte nutricional o fisiològic (Directiva 2001/46/EC). A la UE, una mateixa substància (ex. melatonina, cafeïna, lovastatina, etc.) poden tenir un estatus ambivalent com a suplement alimentari o medicament en funció de la dosi i en un examen cas per cas.³⁰ Es considera que aquesta situació pot donar lloc a un mercat no regulat

inundat de suplementes alimentaris potencialment il·legals. Des dels anys 90 del segle passat la melatonina s'ha utilitzat àmpliament per alleugerir el *jet lag* i altres trastorns que causen retard en el son.

La Comissió Europea va autoritzar dues sol·licituds de reconeixement d'efectes en la salut de suplementes alimentaris que continguessin melatonina: l'alleugeriment del *jet lag* (0,5 mg/dia) i com ajuda per dormir (1 mg/dia) d'acord amb l'opinió científica positiva de l'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària, establint un contingut mínim per a una porció determinada. Als EUA és obligatori, en els suplementes amb melatonina, declarar en l'etiquetatge que les afirmacions (sobre els efectes en el son) no han estat avaluats per la FDA.³⁰

Són molt abundants els productes comercialitzats en el nostre país que contenen melatonina com a suplement. En l'annex 2 se'n presenta una llista que, sense ser completament exhaustiva, recull el codi, contingut i laboratori fabricant. Aquesta llista ha estat subministrada per la vocalia d'Alimentació i Nutrició del Col·legi Oficial de Farmacèutics de Catalunya.

Un examen dels productes miracle, és a dir, amb efectes sobre la salut sense ser medicaments –realitzat per un grup tècnic del Col·legi de Farmacèutics i el Col·legi de Metges de Navarra, la majoria informant desfavorablement–, constata la diversitat de productes existents que contenen melatonina, les seves combinacions amb altres productes vegetals, amb dosis superiors a les autoritzades com a suplement alimentari. No hi havia constància d'efecte a dosis inferiors a 2 mg. Es desaconsellava la seva utilització en menors de 3 anys i s'aconsellava la consulta al pediatre en nens més grans d'aquesta edat. Hi havia altres productes completament il·legals en contenir fàrmacs i d'altres que han estat retirats per presentar-se en dosis superiors a 2 mg. El material promocional d'aquests productes no acostumava a incloure referències a potencials efectes adversos, contraindicacions o interaccions.³¹

Un estudi més recent d'un grup de la Facultat de Farmàcia de Sevilla, avalua la puritat i dosi d'alguns suplementes alimentaris/dietètics amb melatonina en una mostra representativa dels productes accessibles al mercat de la UE (Espanya) amb 10 suplementes i dels EUA amb 7 productes. Per això aplicaven tècniques d'espectrometria de masses d'alt rendiment, a la vegada que validaven una tècnica més sensible i específica per a la seva determinació. Els investigadors constaten la presència d'abundants contaminants relacionats estructuralment amb la melatonina (triptòfan) i que, exceptuant un cas, no es reconeixien en l'etiquetatge. La quantitat de nutrient present variava àmpliament en relació al que deia l'etiqueta: entre 1 a 15% menys en 11 dels 17 productes avaluats. Segons la llei en l'àmbit europeu, el contingut ha de ser superior al 80% en el cas de vitamines, minerals o substàncies bioactives, amb la qual cosa 3 dels 10 productes avaluats a Espanya no complirien amb la norma. Tots els suplementes adquirits a Espanya deien correctament en l'etiqueta, com a efecte sobre la salut, que “podien alleugerir la sensació subjectiva del *jet lag*”. Tanmateix, sols 5 dels 8 productes que declaraven “contribuir a reduir el temps fins a adormir-se” contenen la quantitat de melatonina (1 mg) requerida per a aquesta acció.³⁰

OBJECTIUS

Aquest informe sorgeix a petició de la Comissió de Farmàcia Excepcional del CatSalut, la qual té cura del procediment per al reintegrament excepcional del corresponent import de medicaments i productes sanitaris no inclosos en la prestació farmacèutica de l'SNS. D'acord amb l'escrit de sol·licitud de la Comissió, integrada per representants de l'àrea de farmàcia i d'atenció a la ciutadania, s'ha detectat un increment continuat de demandes de reintegrament de productes amb principi actiu de melatonina i en relació a diferents patologies amb afectació del son. És per això que se sol·licita a l'Agència un informe sobre l'efectivitat i la seguretat d'aquest producte o principi actiu.

METODOLOGIA

S'ha referit inicialment a l'abundant literatura científica que envolta a la melatonina d'ençà del seu descobriment el 1958. Fins a l'agost del 2017, més de 22.593 articles es recullen en el PubMed/MEDLINE (vegeu annex 3). És per això que s'ha fet una cerca selectiva per a revisions de la literatura amb (o sense) una síntesi quantitativa, és a dir, metanàlisi, d'estudis clínics relacionats amb la melatonina i els seus efectes en els trastorns del son i durant un període determinat de temps.

Entre 2003 i 2017, amb els descriptors “melatonin” i “meta-analysis” s'obtenen 46 articles. Si s'afegeix “review” (*meta-analysis* OR *review*) surten 928 documents entre 1970 i 2017. S'han seleccionat aquells adreçats a l'insomni primari o secundari i, també, aquells que ho examinen en població general, adults o en poblacions més específiques com són la població pediàtrica –amb o sense trastorns del neurodesenvolupament– i en població geriàtrica –amb o sense demència. Òbviament, les revisions de la Col·laboració Cochrane es recullen puntualment. S'han exclòs els estudis que avaluaven l'aplicació de melatonina per a un altre tipus de trastorn que no sigui l'insomni (prematur, malalts en intensius o quirúrgics, depressió i/o ansietat, cognició, etc.), així com per a altres trastorns del son més específics i amb abundant literatura com són les apnees del son. També s'han exclòs les metanàlisis sobre els efectes dels agonistes dels receptors de la melatonina.

D'altra banda, s'han cercat guies de pràctica clínica o recomanacions de societats científiques o d'altres entitats de reconegut prestigi publicades des del 2010, triant només aquelles que tracten els trastorns del son, l'insomni especialment. S'exclouen altres patologies relacionades com poden ser l'apnea del son i trastorns respiratoris durant el son: el ronc i la síndrome de les cames inquietes. També s'exclouen guies/recomanacions sobre trastorns del son associats a patologies específiques (malalties cardiovasculars i pulmonars, trastorns mentals, fibromiàlgia, càncer, bruxisme, etc.). S'ha de tenir en compte que, com a norma general, unes recomanacions/guies elaborades fa més de cinc anys requeririen la seva actualització. S'han utilitzat també cercadors d'Internet i s'han exclòs documents que no fossin en català, castellà, anglès o francès. No s'entra en una avaluació qualitativa del desenvolupament de la guia o les recomanacions, ja que no en tots els casos hi ha referència a aquests aspectes, tot i que molts dels documents inclosos fan referència a la qualitat de l'evidència/fortalesa de les recomanacions. S'ha de tenir en compte que la major part de guies, excepte algunes espanyoles obtingudes com a literatura grisa, han estat publicades en revistes de societats científiques.

De les metanàlisis s'examina si els autors realitzen una avaluació de la qualitat dels estudis inclosos, les característiques dels mateixos (nombre de pacients, temps de seguiment) i el tipus de tècnica de metanàlisi aplicada que, en general, sol ser el mètode d'efectes aleatoris que considera l'heterogeneïtat entre els estudis i d'efectes fixos en cas d'absència d'aquesta. La qualitat dels estudis inclosos sol ser avaluada mitjançant l'escala de Jadad,⁹ la

⁹ L'escala de Jadad és una de les més simples i utilitzades per avaluar la qualitat d'un assaig clínic. Valora l'aleatorització (i el mètode de realitzar-ho), si és doble-cec (i com s'assegura) i el grau de pèrdues de seguiment i com es detallen i expliquen.

l·lista de verificació de Downs i Black^h o l'eina per a l'avaluació del risc de biaixos de la Col·laboració Cochrane. ⁱ També s'han tingut en compte les mesures d'heterogeneïtat (I^2 , com estimació de la proporció de la variància total atribuïble a la variància entre estudis) i les anàlisis de sensibilitat subsegüents, així com si els autors examinen el potencial biaix de publicació (*funnel plot* o d'altres tests estadístics).

En les mesures d'efecte quantitatives, que són les més habituals en la mesura dels resultats, sol aplicar-se la diferència de mitjanes ponderada (WMD) i també la diferència de mitjanes (MD), mentre que en les mesures dicotòmiques, és la raó d'odds (*odds ratio*, OR) o diferència de riscos (RD), ambdues amb els seus respectius intervals de confiança. Alguns resultats s'acompanyen sovint del valor de p, mentre que en altres casos s'ha d'interpretar la significació estadística, que no vol dir clínica, a partir de l'interval de confiança i si aquest inclou el valor 1 (cas dels OR) o 0 (cas de WMD o MD) que tradueixen la manca de significació estadística.

S'ha volgut també quantificar el consum de melatonina com a fàrmac, per la qual cosa s'han analitzat les dades de dispensació, amb la dificultat afegida que com que no és finançat públicament, no hi ha un recull tan acurat. Aquestes dades de la melatonina es posen en context pel que fa a la dispensació de receptes d'altres hipnòtics pertanyents al grup N05 de la classificació de fàrmacs ATC de l'OMS (vegeu annex 5). No s'ha pogut conèixer el consum de melatonina com a suplement alimentari. Els consums es presenten per any i per grups d'edat (<18; 18-65; 65-75; >75) en l'annex 6.

^h És una l·lista de verificació més àmplia sobre les característiques d'un estudi clínic, sigui aleatoritzat o no. Inclou aspectes sobre la hipòtesi, els resultats, els pacients, les intervencions, la distribució de les variables de confusió, les troballes principals, paràmetres de distribució dels resultats, els efectes adversos, les característiques dels pacients perduts o que abandonen, el valor de p, la validesa externa (representativitat dels subjectes inclosos, representativitat dels professionals i instal·lacions), la validesa interna (emmaskament, anàlisis posteriors no planificats, consideració dels temps de seguiment o interval entre intervenció i resultats, l'adequació de les proves estadístiques utilitzades, l'adherència o compliment amb la intervenció, les mesures del resultat principal, el biaix de selecció, l'aleatorització, l'ajustament per les variables de confusió, la consideració de les pèrdues i el poder estadístic).

ⁱ Una eina que permet avaluar la qualitat dels assaigs clínics aleatoritzats i que considera 5 dominis principals: selecció, aleatorització, desenvolupament, emmaskament i pèrdues.

RESULTATS

Dels 46 articles identificats amb els descriptors referits, en són seleccionats 15 finalment. En el cas de la melatonina en els trastorns de l'espectre autista, s'ha seleccionat la metanàlisi de Rossignol D. et al. del 2011, ja que no s'ha aconseguit la posterior i en el cas de la revisió de Phillips L. et al., aquesta s'ha inclòs malgrat que no es presenti una síntesi quantitativa com passa amb alguna altra revisió sistemàtica. Els resultats es presenten, encara que sigui una diferenciació discutida, segons si l'insomni és primari o secundari.

Metanàlisis i revisions d'estudis clínics

Efecte de la melatonina exògena en els trastorns primaris del son

L'estudi de Buscemi et al. recull 14 assaigs clínics comparatius i aleatoritzats amb 279 participants, amb una mediana de qualitat (escala de Jadad) de 4 i sols 7 refereixen la font de finançament (pública en 6). La melatonina s'administra com a màxim quatre setmanes. Els autors ordenen els resultats per importància, sent el primer la latència per l'inici del son, l'eficiència del son, la qualitat del son, els desvetllaments després d'adormir-se, el temps total dormint i el percentatge de temps en fase REM. Els resultats principals es resumeixen en la taula següent:³²

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Eficàcia						
Latència inici son	14	218	207	WMD	-11,7 min	-18,2, -5,2
Eficiència del son	10	138	138	WMD	2,5%	-0,2, 5,2
Qualitat del son	2	20	20	WMD	0,5	-0,1, 1,1
Desvetllaments després dormir	6	88	88	WMD	-8,2 min	-28,2, 11,9
Temps total dormint	13	202	207	WMD	9,6 min	-4,7, 23,9
Percentatge temps REM	3	45	45	WMD	0,4 min	-1,2, 2,0
Seguretat						
Cefalea	9	138	143	RD	0,0	-0,05, 0,06
Marejos	8	116	124	RD	0,01	-0,04, 0,06
Nàusea	8	116	124	RD	-0,02	-0,06, 0,03
Somnolència	8	128	125	RD	0,01	-0,04, 0,05

Malgrat que el resultat principal és significatiu, no sembla que sigui clínicament important i hi ha una marcada heterogeneïtat ($I^2=81,6\%$). L'anàlisi per subgrups, tenint en compte l'edat, dosi, duració i diagnòstic primari redueix l'heterogeneïtat, però redueix també el nombre d'estudis i participants. Resulta més destacable, quan es considera com a diagnòstic primari, aquells amb la síndrome de fase del son retardat on la WMD és de -38,8 minuts (IC 95% -50,3, -27,3; nombre d'estudis=2) en comparació a les persones amb insomni que presenten una WMD -7,2 minuts (IC 95% -12,0, -2,4; nombre estudis=2).

Pel que fa a l'eficiència del son, els resultats afavoreixen la melatonina, però no de manera significativa i l'heterogeneïtat és alta ($I^2=80,7\%$). En l'anàlisi per subgrups, sols l'edat redueix l'heterogeneïtat amb un efecte més marcat (més grans de 66 anys respecte a adults), però sense assolir significació. Altres anàlisis de resultats d'eficàcia, tot i afavorir la melatonina, no ho són de manera estadísticament significativa. Pel que fa a la seguretat, amb 10 estudis

i 222 participants, amb una duració de l'administració de melatonina que no supera els tres mesos, es recullen pocs efectes adversos (vegeu taula), sense diferències significatives entre grup experimental i placebo.

Els autors conclouen que, malgrat la seva popularitat, la melatonina té una utilitat clínica limitada en l'insomni primari i potser és més útil en els casos de la síndrome de retard de la fase del son, tot i el petit nombre d'estudis. Els estudis, amb un baix nombre de pacients, són de curta durada (≤ 4 setmanes) els que avaluen l'eficàcia, així com els de seguretat (≤ 3 mesos), amb la qual cosa calen estudis a més llarg termini. Part de l'heterogeneïtat que es constata pot ser deguda a la variabilitat en la qualitat del producte, formulació i dosis, cosa que els articles no descriuen amb detall. La melatonina, tanmateix, sembla segura a curt termini però no es descarta una infradeclaració pel fet que s'atribueix seguretat a un producte que es considera "natural", de tal manera que no s'acaben reconeixent els efectes adversos.³²

La metanàlisi de Brzezinski et al.,³³ recull un període més ampli, 1980-2003, amb 17 estudis, dels quals 7 són en persones sanes, 6 en pacients amb insomni i els altres amb insomni secundari. Tan sols 4 estudis estan també presents en la metanàlisi de Buscemi et al.³² En 11 dels estudis s'aplica la polisomnografia i en 6, l'actigrafia. Les dosis de melatonina són molt variables entre els estudis (0,1 mg a 5 mg). Els principals resultats, en forma d'efecte estimat, es presenten en la taula següent:

Resultat	Nombre d'estudis	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Latència inici son	11	efecte estimat	-7,5 min	-5,2, -9,9
Eficiència del son	7	efecte estimat	2,2%	0,2, 4,2
Duració total del son	8	efecte estimat	12,8 min	2,9, 22,8

L'heterogeneïtat era alta en el cas de la latència d'inici del son, però no per als altres resultats examinats. Els autors no presenten cap examen de la qualitat dels estudis, però conclouen dient que la melatonina, malgrat l'heterogeneïtat, probablement lligada a les preparacions (dosi, qualitat, excipient, puresa), pot tenir el seu paper en els trastorns del son, especialment, primaris. Afirmen, però, que calen més estudis per delimitar millor la dosi i el moment òptim d'administració.³³

El trastorn per retard de la fase del son, amb o sense trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat, és l'objecte de la metanàlisi de van Geijlswijk et al.¹¹ Aquest trastorn consisteix (vegeu introducció) en un retard i un despertar del son que és més tardà d'acord amb les normes socials. Es considera que representa el 10% dels insomnis crònics. Es tracta, fonamentalment, mitjançant la cronoteràpia, és a dir, mirant de desplaçar tot l'esquema son/vigília. S'utilitza llum al matí i la melatonina al capvespre seguint el rellotge circadiari. Els autors analitzen els estudis, publicats entre 1990 i 2009, en què es fa esment del moment d'administració de la melatonina en relació amb el rellotge circadiari. En total són 9 assaigs (5 en adults, 4 en nens), dels quals 7 refereixen el seu finançament públic i 5 d'ells (4 en adults i 1 en nens) són creuats. En 7 dels estudis la dosi de melatonina és de 5 mg: un estudi en adults compara 0,3 mg i 3 mg, mentre que un dels estudis en nens diferencia dosis segons pes. Els principals resultats es presenten en la taula següent:

Resultat	Adults			Nens		
	Nre. estudis / Participants	Diferència mitjana IC 95%	Valor p	Nre. estudis / Participants	Diferència mitjana IC 95%	Valor p
DLMO	3/82	-1,69 h -2,31, -1,07	<0,0001	3/155	-1,13 h -1,47, -0,80	<0,0001
SOT	5/111	-0,70 h -1,04, -0,36	<0,0001	4/193	-0,64 h -0,93, -0,36	<0,0001
WUT	2/27	-0,95 h -3,25, 1,36	ns	3/168	-0,16 -0,33, 0,02	ns
SOL	4/111	-30,28 min -63,29, 2,74	ns	4/206	-16,04 -23,77, -8,32	<0,0001
TST	3/67	0,77 min -33,87, 35,42	ns	3/168	28,39 13,06, 43,72	<0,001

DLMO = *dim-light melatonin onset* (pic de la melatonina endògena)

SOT = *sleep onset time* (temps inici son)

WUT = *wake-up time* (temps de despertar-se)

SOT = *sleep-onset latency* (latència fins inici son)

TST = *total sleep time* (temps total adormit)

ns = sense significació estadística

Els autors també presenten els resultats segons si les mesures s'obtenien subjectivament mitjançant diaris del son recollits pels pacients o mitjançant mesures objectives amb l'actigrafia:

Resultat	Diari			Actigrafia		
	Nre. estudis / Participants	Diferència mitjana IC 95%	Valor p	Nre. estudis / Participants	Diferència mitjana IC 95%	Valor p
SOT	4/138	-0,94 h -1,37, -0,52	<0,0001	5/166	-0,57 h -0,82, -0,31	<0,0001
SOL	3/126	-14,75 min -24,21, -5,29	<0,001	2/91	-11,05 min -26,93, 4,83	ns
TST	3/104	12,98 min -32,98, 58,94	ns	2/91	17,25 min -0,602, 35,10	ns

SOT = *sleep onset time* (temps inici son)

SOT = *sleep-onset latency* (latència fins inici son)

TST = *total sleep time* (temps total adormit)

Pel que feia als efectes adversos, el 6-7% referien mal de cap durant el tractament amb melatonina, com també era més freqüent en els subjectes del grup experimental la sensació de fred, ànim baix, pèrdua de gana i mareig. Els autors conclouen que l'administració exògena de melatonina en el moment oportú avança l'inici de la secreció de la melatonina endògena i el temps d'inici del son, tant en adults com en nens. La melatonina també redueix la latència fins al son i estén la durada del son en nens, però no en adults. Els resultats també difereixen segons el mètode de mesura d'aquests. Els autors expliquen els seus resultats, divergents respecte a la metanàlisi de Buscemi et al.,³² pel fet de tenir el seu focus en la cronobiologia de la melatonina que, administrada exògenament, fa avançar el ritme son/vigília. Per als investigadors, són tres els principis per al tractament de l'insomni amb melatonina: 1) identificació dels pacients adequats amb retard en els temps cronobiològics; 2) administració de melatonina segons el rellotge biològic, unes 3-6 hores abans de l'inici de la secreció endògena; i 3) administrar la dosi més petita possible per evitar nivells alts a darreres hores de la nit o primeres hores del matí.¹¹

Ferracioli-Oda E et al. publiquen el 2013 una nova metanàlisi sobre els efectes de la melatonina en els trastorns primaris del son.³⁴ Fins al març del 2012 inclouen 19 estudis amb 1.683 participants. Dels estudis, 14 són sobre l'insomni, 4 sobre la síndrome de retard en la fase del son i 1 sobre trastorn REM. Sols 3 estudis són en infants. Les dosis de melatonina són molt variables, entre 0,05 mg/kg i 5 mg, així com la durada del tractament, majoritàriament entre 7 i 28 dies –encara que en dos estudis arriben a 126 i 182 dies. Els principals resultats se sintetitzen en la taula següent:

Resultat	Objectiu			Subjectiu		
	Nre. estudis	WMD IC 95%	Valor p	Nre. estudis	WMD IC 95%	Valor p
Latència son	8	5,50 min 2,29, 7,81	<0,001	7	10,68 min 4,37, 9,75	<0,05
Temps total son	10	0,34 min -11,2, 11,87	ns	3	11,93 min 4,06, 19,8	0,002
Qualitat del son	8	0,2 -0,04, 0,44	ns	6	0,23 0,12, 0,34	<0,001

En conjunt, sigui de forma objectiva o subjectiva, la melatonina redueix la latència fins al son de forma estadísticament significativa en 7,08 min (IC 95% 4,37, 9,75), així com augmenta el temps total de son en 8,25 min (IC 95% 1,75, 14,75), encara que aquest darrer resultat és amb el mètode efectes aleatoris (8,48 min; IC 95% -4,02, 20,98). En ambdós casos l'heterogeneïtat està al voltant del 50%. Sobre la qualitat del son, la síntesi quantitativa, mesurada de forma objectiva o subjectiva, afavoreix significativament la melatonina amb una WMD de 0,22 (IC 95% 0,13, 0,32), sent l'heterogeneïtat nul·la.³⁴

Per als autors, i d'acord amb les dades, la melatonina redueix la latència fins a l'inici del son, augmenta el temps total adormit i millora també la qualitat del son. Tanmateix, les millores són menors en les mesures objectives que en les subjectives i els efectes són menors dels provinents de la metanàlisi amb benzodiazepines, tot i que no hi ha assaigs comparatius entre els fàrmacs. No sembla que la melatonina generi tolerància o habituació. Calen més estudis que examinin els efectes a llarg termini i de forma comparativa amb altres hipnòtics d'ús freqüent.³⁴

La Col·laboració Cochrane porta a terme una revisió el 2014 sobre els efectes de les intervencions farmacològiques per reduir la somnolència, millorar l'estat d'alerta i disminuir els trastorns del son provocats pels canvis de torns de treball. Fins al setembre 2013 inclouen 15 assaigs clínics comparatius i aleatoris, 9 dels quals avaluen la melatonina.³⁵ En comparació a placebo, la melatonina (1 a 10 mg) després del torn de nit augmenta el temps de son durant el dia (MD 24 min; IC 95% 9,8, 38,9; 7 estudis amb 263 participants) i el temps de son nocturna (MD 17 min; IC 95% 3,71, 30,22; 3 estudis, 234 participants), però es considera una evidència de baixa qualitat. No es constata una relació dosi-resposta i tampoc diferències pel que fa al temps de latència del son (MD 0,37 min; IC 95% -1,55, 2,29; 5 estudis, 74 participants). Calen, afirmen els autors, més i millors estudis.³⁵

La metanàlisi de Winkler et al., també en insomni primari, té la particularitat de posar el focus en els assaigs clínics aleatoris i comparatius que utilitzen una mesura objectiva com la polisomnografia. En total recullen 31 estudis fins a principis d'abril del 2013, però sols un dels estudis és amb melatonina d'alliberació perllongada, 2 mg (hi ha altres dos estudis amb l'agonista del receptor de la melatonina ramelteon). L'assaig amb melatonina, amb una

puntuació de 4 en l'escala de Jadad, inclou 40 pacients (20 experimentals i 20 de control), durant vint-i-un dies en una població amb edat mitjana de 59,6 anys i on el 35% eren dones. Els resultats se sintetitzen en la taula següent: ³⁶

Variable de resultat	Comparacions entre grups			
	<i>g</i>	SE	IC 95%	p
Temps total de son	0,06	0,31	-0,55, 0,67	0,847
Latència inici del son	-0,48	0,31	-1,10, 0,13	0,125
Desvetllament després d'inici del son	-0,28	0,31	-0,89, 0,33	0,371
Qualitat del son	0,40	0,31	-0,22, 1,01	0,206

g és una mesura de la grandària de l'efecte (*g* d'Hedges) que és una variació de la *d* de Cohen que corregeix pel biaix a causa de la petita grandària de mostra. Es pot interpretar com a efecte petit (>0,20), mitjà (>0,50) i efecte gran (>0,80).
SE = *standard error*

La revisió de Vural et al. busca determinar la dosi òptima de la complementació amb melatonina en persones adultes/ancianes (≥ 55 anys), en les quals és conegut que decreix la seva secreció endògena. En l'inici d'aquesta, la *dim light melatonin onset* (DLMO) pot servir per determinar el desviament de la fase son/vigília en els trastorns relacionats amb els nivells de melatonina o en el seu ritme circadiari de secreció. Els nivells endògens de melatonina es poden mesurar en la saliva, sang o el seu principal metabòlit (6-hidroximelatonina sulfat) en l'orina. La melatonina pot ser exògena (Circadin®) o per agonistes de la mateixa (ramelteon, tasimelteon), o anàlegs (B-metil-6-cloromelatonina) i administrada per via oral (líquida en 1 estudi, per tub nasogàstric en 3 i transbucal en 1).³⁷

Els autors recullen 16 estudis sobre la relació dosi-resposta de la melatonina exògena en la melatonina endògena, dels quals 9 són assaigs clínics, 5 sèries de casos i dos estudis oberts. Les dosis de melatonina anaven de 0,1 mg a 50 mg i en el cas de ramelteon era de 18 mg. La duració podia arribar fins a sis mesos. En la majoria d'estudis, excepte en dos que s'administra al matí, la melatonina es dona en un temps prefixat al vespre poc abans d'anar a dormir. Els investigadors constaten un augment, dosi depenent, de la melatonina endògena després de l'administració de melatonina exògena i en comparació amb placebo, fins i tot amb dosis baixes com poden ser 0,5 mg. Dosis més altes de melatonina exògena provoquen una prolongació dels nivells alts de melatonina, la qual cosa pot tenir conseqüències l'endemà en vigília. Tot això porta a recomanar als autors que la complementació de melatonina hauria de ser a les dosis més baixes possibles (de 0,3 mg a 1 o 2 mg) i preferentment 1 hora abans d'anar a dormir. També aconsellen sobre les formulacions d'alliberació immediata doncs, malgrat que les d'alliberament controlat puguin semblar més fisiològiques, aquestes acostumen a generar nivells alts (suprafisiològics) de forma perllongada.³⁷

Hi ha també una revisió sistemàtica narrativa publicada en una revista de nutrició que recull els assaigs clínics comparatius i aleatoritzats que avaluen l'efecte de la melatonina en població amb trastorns del son (canvi de torn, *jet lag*, insomni, voluntaris sans) però sense altres malalties concomitants. Fins a l'octubre del 2012 els autors recullen 35 assaigs clínics amb 2.356 participants. La qualitat s'avalua amb els criteris de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) i el 80% d'estudis són d'alta qualitat, però sols 1 de molt alta; la resta, 17%, es consideren de baixa qualitat. La síntesi dels seus resultats es presenta en la taula següent: ³⁸

Categoria	Participants (estudis)	Força recomanació	Comentaris
Canvi torn	300 (8)	No	Els estudis de baixa qualitat (2) afavoreixen la melatonina, mentre els de qualitat alta o molt alta són inconclusius. En 5 estudis que refereixen efectes adversos, aquests són freqüents però no greus. Grandàries de mostra petites. No recomanació possible
Jet lag	972 (8)	Dèbil a favor	Hi ha 6 estudis que afavoreixen la melatonina, incloent-hi dos amb mostra gran (320 i 160 participants). La melatonina aparenta ser segura en els 6 estudis que examinen efectes adversos
Insomni	845 (4)	Dèbil a favor	Estudis d'alta qualitat, dels quals dos no troben diferències, mentre que dos, incloent-hi un amb mostra gran (791 participants) afavoreixen la melatonina. Efectes adversos infreqüents i no greus. Estudis d'alta qualitat i més grans poden modificar les recomanacions
Voluntaris sans	223 (15)		Hi ha 12 estudis d'alta qualitat i, dels 3 amb baixa qualitat, n'hi ha dos que afavoreixen la melatonina. N'hi ha 8 d'alta qualitat que afavoreixen la melatonina, tot i que les mostres són petites.
Inici son/eficàcia	82 (7)	Dèbil a favor	
Somnolència diürna	108 (5)	Dèbil a favor	
Canvis fase son	49 (5)	No	

La quantitat de melatonina i la freqüència d'administració és molt variable. Les preparacions orals anaven de 0,3 mg a 10 mg/kg i la major part en forma de càpsules. En dos estudis s'utilitza melatonina d'alliberament ràpid en dosi entre 3 i 5 mg. En 6 estudis es dona melatonina d'alliberament retardat amb dosi entre 0,3 i 6 mg i un estudi utilitza un pegat de 2,1 mg. Sols un dels estudis utilitza una preparació líquida.

La darrera metanàlisi dels efectes de la melatonina en els trastorns primaris del son en adults s'ha publicat el 2017 per part d'Auld F. et al.³⁹ En total recullen 12 estudis en adults entre 18 i 80 anys i la dosi de melatonina dels estudis estava entre 0,1 mg i 10 mg. Examinen dues poblacions específiques com les afectades per la síndrome de retard en la fase de son (DSPS) i les persones cegues que, al tenir una manca de la percepció del llum, presenten el que s'anomena la síndrome son/vigília no 24 h (*non 24 h sleep wake syndrome*). Els resultats es mostren en la taula següent:

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Latència inici son	5	516	506	MD	-5,05 min	-8,51, -1,59
Latència de son en DSPS	2	42	42	MD	-22,05	-32,02, -12,09
Latència de son en cecs	2	17	17	MD	-3,17	-11,88, 5,54

DSPS = *delayed sleep phase syndrome*

No es constata heterogeneïtat en la latència en l'inici del son, com tampoc en persones cegues, però sí en el cas de pacients amb la síndrome de fase del son retardada, que es pot interpretar per la mesura de resultats (polisomnografia enfront d'actigrafia) i la dosificació i durada de la melatonina. Tot i que la latència no presenta resultats significatius en persones cegues, sí afavoreix un son més estructurat en aquestes persones. De nou els investigadors criden a la cautela pel que fa als efectes, beneficis i riscos, a llarg termini, així com la necessitat de recerca sobre els efectes de diferents formulacions i moments d'administració.³⁹

Efecte de la melatonina exògena en els trastorns secundaris del son

Una primera revisió sistemàtica, sense afegir una síntesi quantitativa, segons diuen per ser les dades inapropiades per a una metanàlisi, és la de Phillips L. et al. sobre la melatonina en nens i adolescents (< 18 anys) amb trastorns del neurodesenvolupament.⁴⁰ Aquests pacients, molt freqüentment, associen trastorns del son i les intervencions conductuals tenen una resposta variable. Són 3 els estudis finalment identificats fins al desembre del 2002 amb 35 nens, sent els 3 estudis creuats i dos d'ells amb un període previ de rentatge. Una síntesi dels resultats es presenta en la taula següent:

Estudi	Participants	Dosi Temps	Temps total de son	Latència de son	Desvetllaments	Visió progenitors	Efectes adversos
Camfield, 1996	6	0,5-1 mg 18 h	↑ en 4 nens	No referit	↓ en 1 nen	No canvi	No referit
McArthur, 1989	9	2,5-7,5 mg 1 h abans	↑ en 3 nens	↓	Cap efecte	No referit	Canvis humor
Dodge, 2001	20	5 mg 20 h	No efecte	↓	Cap efecte	Millora	No diferències

Per als autors les dades suggereixen que la melatonina, a curt termini, pot ser efectiva en la reducció de la latència del son, però no en el temps total de son ni els despertats nocturns. Calen més estudis que examinin resultats a mitjà i llarg termini.⁴⁰

La primera metanàlisi és la de Buscemi et al. del 2006 que inclou també, junt amb els trastorns secundaris, els trastorns per restricció del son, sigui per estils de vida o per horaris de treball.⁴¹ En total inclou 12 estudis entre els primers, on hi ha estudis amb pacients amb demència (3), depressió (1), esquizofrènia (2), trastorn del neurodesenvolupament (4), un cas d'esclerosi tuberosa i un altre de síndrome de fuetada crònic (*chronic whiplash syndrome*). Entre els segons, per restricció del son hi ha 13 estudis, dels quals 7 són per *jet lag* i 5 per canvi de torn. Les dosis anaven de 2 mg a 6 mg (10 mg i, fins i tot 80 mg, en restricció artificial del son) i la duració fins a quatre i vuit setmanes. Els principals resultats es presenten en la taula següent:

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Eficàcia						
Latència inici son (min)	6	82	81	WMD	-13,22	-27,33,0,89
Eficiència son (%)	6	187	129	WMD	1,9	0,5, 3,3
Desvetllament després son (min)	3	137	80	WMD	-6,3	-16,6, 3,9
Temps total adormit (min)	9	220	162	WMD	15,6	7,2, 24,0
Son REM (%)	1	14	14	WMD	-1,5	-4,4, 1,4
Efectes adversos						
Mal de cap	7	127	126	RD	0,02	-0,03, 0,07
Mareig	7	127	126	RD	0	-0,03, 0,03
Nàusea	7	127	126	RD	0	-0,03, 0,03
Somnolència	7	127	126	RD	0	-0,03, 0,03

WMD = *weighted mean difference* (diferència mitjana ponderada)

RD = *risk difference* (diferència de riscos)

En el temps de latència l'heterogeneïtat és alta ($I^2=79,2$), fonamentalment a causa d'un estudi (Shamir, 2000) amb molt baixa desviació estàndard i utilització de la polisomnografia. Amb la seva exclusió, els resultats són significatius (WMD=-17,4 min; IC 95% -26,4, -8,4). És

interessant l'anàlisi de subgrups que realitzen els investigadors sobre el resultat de latència del son i que es presenta en la taula següent:

	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Edat						
Nens	3	33	33	WMD	-18,1	-29,4, -6,8
Adults	3	49	48	WMD	-6,6	-24,6, 11,4
Comorbiditat						
Síndrome de Rett	1	9	9	WMD	-12,9	-27,6, 1,8
Esclerosi tuberosa	1	7	7	WMD	-23,4	-45,2, -1,6
Alt. neurodesenvolupament	1	17	17	WMD	-30,0	-60,2, 0,2
Depressió	1	16	15	WMD	-13,5	-32,5, 5,5
Esquizofrènia	2	33	33	WMD	-4,6	-29,8, 20,6
Dosis (mg)						
1-3	2	33	33	WMD	-4,6	-29,8, 20,6
4-5	1	7	7	WMD	-23,4	-45,2, -1,6
6-10	1	16	15	WMD	-13,5	-32,5, 5,5
Duració (setmanes)						
1-2	2	24	24	WMD	-25,7	-43,3, -8,0
3-4	2	33	33	WMD	-4,6	-29,8, 20,6
>4	2	25	24	WMD	-13,1	-24,8, -1,5
Mètode mesurament						
Polisomnografia	1	14	14	WMD	5,8	2,5, 9,1
Actigrafia	3	44	43	WMD	-14,5	-25,0, -4,1
Qüestionari	2	24	24	WMD	-25,7	-43,3, -8,0

WMD =weighted mean difference (diferència mitjana ponderada)

La metanàlisi dels estudis amb restricció del son i l'anàlisi de subgrups es presenta en la taula següent:

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Eficàcia						
Latència inici son (min)	9	309	199	WMD	-0,97	-2,3, 0,3
Eficiència son (%)	5	78	78	WMD	0,5	-0,6, 1,6
Qualitat son (SMD)	5	248	138	WMD	0,2	-0,2, 0,6
Desvetllament després son (min)	2	44	48	WMD	-10,4	-21,0, 0,2
Temps total adormit (min)	7	100	100	WMD	18,2	8,1, 28,3
Son REM (%)	1	10	10	WMD	-3,6	-7,3, 0,1
Efectes adversos						
Mal de cap	9	342	218	RD	-0,01	-0,05, 0,02
Mareig	9	342	218	RD	0,00	-0,03, 0,03
Nàusea	10	356	235	RD	0,00	-0,03, 0,02
Somnolència	10	356	235	RD	0,00	-0,03, 0,03
Anàlisi subgrups en latència del son						
Dosis						
<1 mg	1	58	60	WMD	-11,8	-23,6, -0,0
1-3mg	2	77	79	WMD	-4,5	-17,3, 8,3
4-5mg	5	124	130	WMD	-1,0	-4,0, 2,1
10-20 mg	1	18	18	WMD	-2,0	-7,5, 3,5
Tipus trastorn						
Jet lag	3	218	108	WMD	-4,7	-12,6, 3,1
Canvi de torn	5	81	81	WMD	-0,8	-1,9, 0,3
Deprivació	1	10	10	WMD	-9,0	-19,2, 1,2
Qualitat						
Jadad 4-5	5	264	154	WMD	-1,2	-4,8, 2,3
Jadad 2-3	4	45	45	WMD	-0,9	-2,7, 0,8

WMD = weighted mean difference (diferència mitjana ponderada)

SMD = standardized mean difference (diferència mitjana estandarditzada)

RD = risk difference (diferència de riscos)

Per als autors d'aquesta revisió, la melatonina no té efectes significatius en els trastorns del son secundaris o causats per restricció, ja que fins i tot en l'eficiència del son i en el temps total de son, que és favorable a la melatonina en els trastorns secundaris, aquest efecte és petit, sense importància clínica. Els investigadors discuteixen diferents causes de l'heterogeneïtat, incloent-hi la formulació de la melatonina (alliberació perllongada), dosis i durada del tractament. Contràriament a l'estudi, altres dues revisions sistemàtiques sí que eren favorables a la melatonina en el *jet lag*. Els investigadors, tanmateix, reconeixen que és un producte segur en la seva utilització a curt termini, però que calen més estudis sobre la seva seguretat a llarg termini.⁴¹

La metanàlisi de Braam et al. del 2009 es focalitza en persones amb trastorns del son i discapacitat intel·lectual de diversa mena: discapacitat intel·lectual (3), síndrome de Rett (1), síndrome d'Angelman (1), discapacitat en el desenvolupament (2), trastorn de l'espectre autista (1) i esclerosi tuberosa (1).⁴² Dos són assaigs paral·lels i 7 són creuats, amb dosis àmpliament variables (fins a 9 mg), com també és variable el moment d'administració, en subjectes entre 1 i 78 anys i una durada del tractament entre dues o quatre setmanes. Els resultats principals se sintetitzen en la taula següent:

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Latència inici son (min)	7	140	133	MD	-33,8	-42,97, -24,70
Nombre desvetllaments	8	145	135	MD	-0,16	-0,30, -0,02
Temps total adormit (min)	7	125	132	MD	0,83	0,57, 1,08

MD = *mean difference* (diferència mitjana)

RD = *risk difference* (diferència de riscos)

Segons els autors, l'heterogeneïtat no afecta els resultats examinats. Pel que fa als efectes adversos, aquests són menors i semblants en els dos grups. La metanàlisi mostra uns resultats favorables de la melatonina en reduir la latència del son i el nombre de desvetllaments en persones amb discapacitat intel·lectual. En 5 estudis es recull la percepció dels progenitors que refereixen dedicar menys temps i esforços en posar els infants a dormir i que també millora la conducta durant el dia. No sembla que les dosis influeixin en els resultats, la qual cosa porta a pensar als investigadors que la melatonina pot actuar més per la seva acció cronobiològica que no pels seus efectes hipnòtics, efecte que podria ser el predominant en els casos en què s'augmenta la dosi. Podria ser, comenten, que en els pacients amb discapacitat intel·lectual predominin els trastorns del ritme circadiari del son. Com en altres metanàlisis que s'estan comentant, per als autors calen estudis a més llarg termini –en ser la majoria d'aquests de curta durada– i amb mesures objectives (polisomnografia o actigrafia), les quals no han estat aplicades, atenent el tipus de població, en cap dels estudis inclosos. També criden a la cautela pel que fa a la seva aplicació clínica donada la petita grandària de la major part dels estudis.⁵²

La revisió de Guénolé et al. tracta sobre la melatonina en els trastorns del son dels individus amb TEA. Fins al novembre del 2010 els autors identifiquen 12 estudis: 4 són estudis d'un cas, 3 estudis retrospectius, 4 estudis oberts i 3 assaigs comparatius amb placebo. Excepte un estudi amb 107 nens/adolescents, tots els altres tenen una grandària de mostra petita, sent les dosis variables (de 0,75 mg a 10 mg). La melatonina, segons els investigadors, sembla efectiva, però calen estudis a més llarg termini per tal d'establir la seguretat i efectivitat de la melatonina exògena, la qual s'hauria d'ajustar a les dosis efectives més

baixes per les incògnites persistents (efectes reproductius i immunes) tot i que sembla presentar un bon perfil de seguretat.⁴³

També la revisió sistemàtica i metanàlisi de Rossignol et al. se centra específicament en pacients amb TEA i, entre altres coses, examina l'efecte de la melatonina en els trastorns del son que són més prevalents (del 40-86%) en aquestes persones.⁴³ Reuneixen 5 assaigs clínics aleatoritzats i comparatius amb placebo, doble cec, dels quals dos inclouen persones amb TEA i altres trastorns del desenvolupament, però sols s'agafen les dades dels TEA. Respecte a la revisió prèvia,⁴³ hi ha dos assaigs més inclosos. La metanàlisi mostra una millora estadísticament significativa en la duració del son (73 min respecte a l'estat basal i 44 min respecte a placebo) i també en la latència fins al son (66 min respecte a basal i 39 min respecte a placebo), però no en el temps despert durant la nit. Els efectes adversos referits són mínims o inexistents. Els autors constaten una major grandària d'efecte en els estudis que utilitzen mesures subjectives com els diaris que omplen els progenitors que en aquells que apliquen l'actigrafia. Aquesta segona tècnica pot ser més fiable respecte a la primera, especialment en els desvetllaments nocturns, més difícils de recollir.

Els autors refereixen en la revisió que realitzen, que altres estudis troben nivells de melatonina o dels seus derivats anormalment baixos, així com trastorns en els gens que intervenen en la cadena o via de síntesi d'aquesta hormona. Es pensa, en aquest sentit, que l'acció de la melatonina exògena seria més important corregint el dèficit endogen, però calen estudis confirmatoris. Alguns estudis utilitzen melatonina d'alliberació controlada, d'altres d'alliberació ràpida i altres no ho esmenten. Això, junt amb la possibilitat en alguns estudis que la melatonina no s'hagi elaborat a la farmàcia sinó obtinguda lliurement sense prescripció, pot afectar a la seva qualitat i ser variable entre estudis. No deixa de tenir el seu interès, com esmenten els autors, que en alguns estudis la millora obtinguda amb la melatonina ho sigui després que altres medicacions hipnòtiques hagin fallat. Tanmateix, la manca d'estudis comparatius fefaents entre diferents productes priva de concloure sobre la seva superioritat. Falten també estudis que examinin la dosi i el moment d'administració òptim i els efectes de les diferents formulacions (d'alliberació ràpida i controlada) i sobre la seva seguretat a més llarg termini.⁴⁴

Una revisió de la literatura centrada en el tractament farmacològic dels trastorns del son en nens/adolescents amb discapacitat per trastorn del desenvolupament es publica el 2011.⁵ Els autors comenten la importància de les intervencions higièniques i conductuals i l'absència de fàrmacs aprovats per les agències reguladores per al tractament de l'insomni pediàtric. Això no impedeix que hi hagi fàrmacs amb indicacions fora de la fitxa tècnica (*off-label*) prescrits per pediatres i fàrmacs d'accés lliure (*over-the-counter*). Pel que fa específicament a la melatonina, aquest és el producte que els autors consideren que té l'evidència empírica més gran i les millors propietats farmacocinètiques/dinàmiques: ràpid inici d'acció (T_{max} =30-60 min), curta vida mitjana ($T_{1/2}$ =30-50 min), alta biodisponibilitat i baix risc de dependència, tolerància, efecte rebot o efectes diürns. Entre 1975 i 2009 recullen 13 estudis pediàtrics d'eficàcia (assaigs comparatius i aleatoris, paral·lels o creuats) de la melatonina com a suplement. La grandària de la mostra està entre 7 i 107 participants. En tots els estudis els resultats són positius. La grandària d'efecte pel que fa a la latència del son està entre 0,25 i 1,63 i per al temps total de son entre 0,25 i 1,0. La melatonina es mostra més efectiva per al tractament dels trastorns d'inici i de manteniment del son i els efectes adversos de grau moderat i semblants en el grup experimental i control.⁵

Dins dels trastorns del desenvolupament en nens hi ha revisions narratives que fan èmfasi en trastorns específics, com la síndrome de Smith-Magenis, on hi ha nivells més elevats de melatonina durant el dia que durant la nit. Malgrat ser estudis amb poc pacients, la melatonina, associada a antagonistes beta-adrenèrgics, mostra bons resultats^{44,45}

La metanàlisi de Wright et al., del 2015, examina el paper de la melatonina en la discontinuació de les benzodiazepines i en la qualitat del son,⁴⁶ per això, sense ser-ho pròpiament, s'ha classificat com a trastorn secundari, ja que és conegut l'ús (i abús) de les benzodiazepines per al tractament de l'insomni i l'ansietat i la dependència que aquests fàrmacs generen amb el seu ús perllongat junt amb altres efectes greus (accidents, caigudes, institucionalització, deteriorament cognitiu). Es tracta, per tant, d'una iatrogènia manifesta de difícil abordatge donat que la seva discontinuació brusca provoca abstinència i rebot de l'ansietat i l'insomni. Per això es recomana una gradual discontinuació i també el potencial efecte favorable de la melatonina en aquesta situació.⁴⁷

Els investigadors recullen 6 assaigs clínics comparatius i aleatoris, dos d'ells creuats. Excepte un, tots inclouen persones més grans de 50 anys amb insomni, que prenen benzodiazepines i que inicien un protocol de discontinuació (entre 4-10 setmanes) amb l'afegit de melatonina entre 2-5 mg, a l'hora d'anar al llit i durant quatre a divuit setmanes. Els 4 assaigs que permeten analitzar la discontinuació mostren que la melatonina no té un efecte significatiu en la proporció de participants capaços de discontinuar les benzodiazepines: OR = 0,72 (IC 95% 0,21, 2,41), tot i que hi ha una heterogeneïtat marcada ($I^2=76\%$). L'exclusió d'un dels assaigs que incloïa població més jove no modifica els resultats, com tampoc la inclusió d'un assaig que apareix posteriorment a la revisió sistemàtica. Pel que fa a la qualitat del son, amb 4 assaigs, sols un d'ells aplica una mesura validada com és el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) i no es pot realitzar una síntesi quantitativa d'aquests. Els autors comenten altres causes potencials d'heterogeneïtat com les variacions en les dosis i les propietats farmacocinètiques de la melatonina, la duració de l'exposició a les benzodiazepines i els diferents protocols de discontinuació.⁴⁷

Una revisió del 2015 examina l'eficàcia i seguretat dels productes d'accés lliure i sense prescripció per al tractament dels trastorns del son ocasionals o l'insomni transitori.⁴⁷ Fa referència a productes d'herbolari i suplementos nutricionals com la valeriana o la melatonina (i el Kava Kava, L-triptòfan, herba de Sant Joan, etc.), però també als productes per al son que tenen antihistamínics (difenhidramina principalment) i que no requereixen prescripció. Els autors fan referència a la revisió del 2005 de Buscemi et al.³² que conclouia sobre l'ús limitat de la melatonina per a persones amb insomni i la necessitat d'estudis confirmatoris més grans i de major durada. També fan referència a les guies de pràctica clínica (vegeu apartat subsegüent) que desaconsellen la utilització d'aquests productes sense prescripció per la manca d'estudis fefaents que demostrin la seva eficàcia.

Els autors identifiquen 78 estudis sobre l'aplicació de la melatonina en l'insomni, dels quals 24 són assaigs clínics comparatius i aleatoritzats. D'aquests, i publicats amb posterioritat al 2002, n'hi ha 8 estudis, 5 d'ells amb melatonina d'alliberació sostinguda o perllongada i dos estudis en voluntaris sans. Dels 4 estudis que inclouen persones ≥ 55 anys, en conjunt, mostren efectes positius i significatius de la melatonina, sigui d'alliberament immediat (5 mg/dia durant vuit setmanes) o d'alliberació perllongada (2 mg/dia durant tres setmanes), sigui en la qualitat del son, en el seu inici o en l'estat d'alerta matinal. No tots els estudis examinen els mateixos resultats, amb la qual cosa costa determinar la consistència dels

efectes del tractament. Un dels estudis, creuat, amb 10 individus amb edat mitjana de 50 anys, no mostra cap mena d'efecte de la melatonina d'alliberació sostinguda. Una anàlisi secundària i de l'estudi de major grandària (722 individus) suggereix que l'edat és un factor important, ja que la latència fins al son millora significativament en els $\geq$ de 55 anys, però no en els més joves. Un dels 6 estudis inclou una avaluació amb polisomnografia i observa una reducció significativa, respecte a placebo, en la latència d'inici del son amb polisomnografia i amb formulació d'alliberació perllongada (2 mg/dia durant tres setmanes), mentre que un estudi creuat petit (0,3mg, 1 mg/dia durant una setmana) no mostra cap efecte en els paràmetres de polisomnografia. La melatonina va ser ben tolerada amb una baixa incidència d'efectes adversos, sovint comparables amb placebo. Els estudis amb melatonina d'alliberació perllongada no mostren evidència d'abstinència o rebot amb la seva discontinuació després de tres a vint-i-sis setmanes d'administració en anar a dormir.⁴⁸

Xu J. et al. publiquen una metanàlisi el 2015 sobre l'efecte de la melatonina en els trastorns del son i la cognició en malalts amb demència.⁴⁸ Els autors comenten la possible relació entre les deficiències en el son i el deteriorament cognitiu i les alteracions del sistema circadiari per reducció de la secreció endògena de melatonina en la gent gran. Fins al desembre del 2013 els investigadors recullen 7 estudis (6 publicats en anglès i 1 en xinès), dels quals 1 és un estudi creuat, amb 520 pacients. En 5 estudis són malalts amb demència d'Alzheimer i els altres 2 incorporen altres tipus de demència. En 5 estudis es compara melatonina enfront de placebo, en un altre melatonina + luminoteràpia enfront de luminoteràpia i un estudi té 3 grups (placebo, melatonina d'alliberament sostingut 2,5 mg i melatonina d'alliberament immediat 10 mg). En el son s'avalua la seva eficàcia i temps total mitjançant actigrafia, mentre que la cognició es fa a través de proves validades. La qualitat s'avalua amb l'eina d'avaluació de biaixos de la Col·laboració Cochrane. La síntesi dels resultats es presenta en la taula següent:

Resultat	Nre. estudis	Pac. melatonina	Pac. control	MD	IC 95%	I ²
Eficàcia son						
Tota mena de demència (10 dies a 8 set.)	6	232	214	1,78	-0,3, 3,70	25%
Tota mena de demència (> 4 setmanes)	4	194	181	2,23	0,29, 4,16	29%
Malaltia d'Alzheimer (10 dies a 8 setmanes)	3	128	111	1,86	0,29, 3,43	0%
Malaltia d'Alzheimer (> 4 setmanes)	2	104	94	2,0	0,40, 3,60	0%
Temps total de son						
Tota causa de demència (10 dies a 10 set.)	8	257	240	24,36	3,26, 45,46	59%
Tota causa de demència (> 4 setmanes)	6	219	207	28,78	4,96, 52,60	69%
Malaltia Alzheimer (10 dies a 8 setmanes)	3	128	111	23,98	-6,09, 54,6	76%
Malaltia Alzheimer (> 4 setmanes)	2	104	94	29,69	-2,67, 62,06	80%
Cognició						
MMSE	7	235	220	0,06	-0,55, 0,67	0%
ADAS-cog	3	115	103	-1,73	-3,32, 0,36	57%

MMSE: mini-mental state examination

ADAS-cog: Alzheimer's disease assessment-cognitive subscale

En els 3 estudis que ho analitzen, no s'observen diferències en les dormides diürnes (MD= -11,08; IC 95% -18,26, 3,30; I²= 43%) ni en el temps despert després d'anar a dormir (MD= -8,27; IC 95% -18,26, 1,73; I²=0%). Pel que fa als efectes adversos, aquests són absents o menors o bé sense diferències en el nombre i gravetat respecte al grup control. Sols un estudi refereix més irritabilitat, somnolència, mal de cap, sudoració i tremolor de mans més freqüent en el grup melatonina. Els autors conclouen que els malalts amb demència poden beneficiar-se de l'augment de l'eficàcia del son i el temps total de son, però

sense cap millora en la cognició. En la demència tipus Alzheimer, la melatonina exògena millora l'eficàcia del son, però no el temps total ni la cognició.⁴⁹

També la farmacoteràpia per als trastorns del son en els pacients amb demència és objecte d'una metanàlisi de la Col·laboració Cochrane del 2016.⁴⁹ Fins al març del 2013, els autors identifiquen 6 assaigs clínics comparatius i aleatoris, dels quals 4, amb 222 participants, són amb melatonina (un d'ells combina luminoteràpia al matí), però sols 2 d'ells permeten examinar la variable de resultat escollida i mesurada amb actigrafia. La demència en la major part dels casos és per malaltia d'Alzheimer i de grau moderada/greu. En comparació amb placebo, a dosis de fins a 10 mg i durant 8-10 setmanes, no es constata millora ni en el temps total de son (MD 10,68; IC 95% -16,22, 37,59; 2 estudis, 184 participants), ni en la raó son diürna/nocturna (MD -0,13; IC 95% -0,29, 0,03; 2 estudis, 184 participants). No hi ha diferències pel que fa a la cognició o en la realització de les activitats de la vida diària. En els estudis individuals tampoc es constata diferència pel que fa a l'eficiència del son, el temps despert després d'anar a dormir i el nombre de desvetllaments nocturns. No es refereixen efectes adversos greus. En considerar l'evidència de pobre qualitat, els autors advoquen per estudis pragmàtics de millor qualitat.⁵⁰

Zhang et al. realitzen una metanàlisi dels efectes de la melatonina exògena en els trastorns del son en les malalties neurodegeneratives.⁵⁰ Sols troben assaigs clínics amb la malaltia d'Alzheimer (6 estudis, però només 4 inclosos), malaltia de Parkinson (dos estudis, un és creuat i no permet l'anàlisi) i sols un estudi en el trastorn conductual del son REM. Les dosis de melatonina van de 2 mg a 10 mg per dia i la durada del tractament de dues a vint-i-quatre setmanes. Els principals resultats se sintetitzen en la taula següent:

Resultat	Nombre estudis	Grup melatonina	Grup placebo	Mesura sintètica	Estimació puntual	IC 95%
Malaltia d'Alzheimer						
Temps total (nocturn) adormit	4	101	96	MD	12,38	-10,38, 35,15
Eficiència del son	3	75	69	MD	-0,01	-0,04, 0,02
PSQI (component 4)	1	27	24	MD	0,67	0,04, 1,30
Nombre desvetllaments nocturns	1	15	18	MD	6,0	-2,65, 14,65
Raó temps despert/adormit	2	66	70	MD	-0,12	-0,28, 0,04
Temps despert a la nit	2	75	69	MD	10,93	-6,07, 27,92
Malaltia de Parkinson						
Total temps nocturn adormit	1	8	10	MD	23,20	-46,72, 93,12
Eficiència del son	1	8	10	MD	0,03	-0,16, 0,22
PSQI	1	10	8	MD	4,20	0,92, 7,38
Nombre desvetllaments nocturns	1	8	10	MD	6,60	-5,14, 18,34

MD = mean difference (diferència mitjana)

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

Per als autors, la melatonina exògena té un efecte positiu en la qualitat del son i en la malaltia d'Alzheimer i en el Parkinson quan s'avalua amb el qüestionari PSQI, però no quan s'utilitzen mesures objectives. També són favorables els resultats en el trastorn conductual del son REM. Pel que fa als efectes adversos, no es troben diferències significatives, ni en el nombre ni en la gravetat. Els autors, tanmateix, adverteixen del baix nombre d'estudis, pocs participants i molt curt seguiment, amb la qual cosa calen assaigs clínics aleatoritzats comparatius més grans i de major durada.⁵¹

L'Agency for Healthcare Research and Quality dels EUA comissiona una revisió i metanàlisi del tractament farmacològic de l'insomni. Pel que fa específicament a la melatonina (també

revisa l'agonista de la melatonina ramelteon, no aprovat a Europa), els resultats es mostren en la taula següent:⁵¹

Tipus estudi	Tipus resultat	Mesura resultat	Nre. estudis Subjectes	Tractament % (n/N)	Placebo % (n/N)	Efecte IC 95%	Fortalesa evidència
Melatonina alliberament perllongat enfrent de placebo 1 ACC N=711	Resultats globals	PSQI	1 700	NR	NR	MD = -0,39 -0,71, -0,06	Insuficient
	Resultats en el son	Latència inici Autoavaluació Minuts	1 700	NR	NR	MD = -6 -10, -2,1	Insuficient
		Abandonament Global	1 711	21 (43/177)	24(43/177)	NS 0,87 0,64, 1,18	Insuficient
	Efectes adversos	Abandonament efecte advers	1 711	5 (26/534)	6 (10/177)	NS 0,86 0,42, 1,75	Insuficient
		Participants ≥ 1 Efecte advers	1 711	74 (394/534)	77 (136/177)	NS 0,96 0,87, 1,06	Insuficient

MD = diferència mitjanes

NS= no significatiu

PSQI = *Pittsburg Sleep Quality Index*

IC = interval de confiança

Finalment, el 2017 es publica una metasíntesi de les revisions sistemàtiques (revisió de revisions) que avaluen l'efectivitat de diferents intervencions en els trastorns del son en nens/adolescents (0-18 anys) amb TEA.⁵² Apliquen criteris *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) per avaluar la qualitat i les intervencions recollides són: melatonina, tractaments farmacològics, intervencions conductuals multimodals, educació dels progenitors i teràpies alternatives. Pel que fa als trastorns del son, aquests es diferencien en 17 tipus,^j sent els resultats els habituals d'aquests estudis (latència, temps total, desvetllaments...). Els investigadors desenvolupen un algorisme propi amb un sumatori que valora diferents aspectes dels estudis inclosos (disseny, grandària mostra, etc.), amb un valor > 100 com a evidència d'efecte positiu fort. Els autors inclouen, fins al maig del 2014, 8 revisions, de les quals 3 es focalitzen en la melatonina. Totes les revisions conclouen que cal recerca més robusta i estudis comparatius d'alta qualitat. Pel que fa a la melatonina, aquesta és una de les intervencions que presenta millors resultats, especialment pel que fa a la latència i a la duració del son, tot i que també les intervencions conductuals i els programes d'educació dels progenitors semblen cobrir també la major part de la tipologia de trastorns del son considerats. Tanmateix, els autors advoquen per major i millor recerca sobre l'efectivitat d'intervencions conductuals específiques i sobre la combinació de diferents intervencions.

Recomanacions/guies de pràctica clínica

Adults i ancians

La primera que es pot considerar, tot i que passats més de cinc anys des de la seva elaboració s'ha de considerar caducada, és la *Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con insomnio en atención primaria* realitzada per l'extinta Agencia Laín Entralgo de Madrid el 2009.⁵³ La melatonina és comentada en aquesta guia, referint-se a l'aprovació

^j La tipologia de trastorns és com segueix: latència en el son, duració del son, episodis més llargs de son, desvetllaments nocturns, despertar-se al matí, son molest, eficiència son, activitat nocturna, resistència en anar al llit, dormir acompanyat, anar a dormir sol (*self-settling*), parasòmnies, son inquiet (*restless sleep*), moviments periòdics de la cama, trastorn respiratori del son, ansietat, altres problemes del son no especificats.

a Espanya per a la indicació en adults més grans de 55 anys amb insomni primari, ja que millora la qualitat del son i la somnolència diürna, però no estava comercialitzada aleshores. La *Guía* comenta dues metanàlisis que suggereixen que no hi ha evidència suficient per proposar la melatonina com hipnòtic, tot i que en els pacients amb la síndrome de retard de la fase de son presenten uns efectes (reducció de la latència del son) superiors, la qual cosa suggereix un major efecte cronobiòtic que hipnòtic. Es comenten també els dos assaigs clínics que avaluen la melatonina com a facilitadora de la retirada de les benzodiazepines, però els participants són pocs i les dosis de benzodiazepines baixes. Els autors conclouen que no hi ha suficient evidència per recomanar la utilització de melatonina en el tractament de l'insomni fins que hi hagi assaigs de qualitat metodològica que mostrin eficàcia.⁵⁴

Hi ha la guia elaborada per l'Alberta Clinical Practice Guidelines Program, del 2010, sobre el diagnòstic i maneig de l'insomni primari en adults i, per tant, exclou nens < 18 anys, dones prenyades o lactants i pacients geriàtrics. La primera eina terapèutica són les estratègies no farmacològiques que inclou tots els elements d'higiene del son i les tècniques conductuals i cognitives sobre les creences i les actituds inapropiades que perpetuen l'insomni. Es pot actuar també sobre el control d'estímuls i la reducció de l'ansietat, i es poden aplicar també tècniques de relaxació.⁵⁴

Pel que fa a la farmacoteràpia, aquesta s'ha de considerar adjuntiva a la teràpia cognitiva i conductual. Es refereix que s'ha d'aplicar la dosi més baixa que sigui efectiva i per un curt termini, menys de set dies. Fàrmacs de primera línia, amb major i millor evidència, són la zopiclona i el temazepan i, de segona línia, la trazodona i amb una evidència considerada variable el triptòfan, la melatonina (0,3-5 mg) i la valeriana. També fa referència a agents que no requereixen prescripció com els antihistamínics tipus difenhidramina i doxilamina. La guia desaconsella tota una llista d'altres fàrmacs que inclou antidepressius, antipsicòtics i benzodiazepines d'acció intermèdia i llarga, fora que estiguin indicats per a altres trastorns mentals.⁵⁵

L'Associació Britànica de Psicofarmacologia va treure el 2010 un consens sobre el tractament, d'acord amb l'evidència científica, de l'insomni, les parasòmniaes i els trastorns del ritme circadiari. Entre aquests últims, quan hi ha un decalatge entre el ritme circadiari i el cicle son/vigília, s'inclouen els associats a l'estil de vida com el *jet lag* i els canvis de torn en el treball i, també, la síndrome de fase del son retardat (*delayed sleep-phase syndrome*) en què es presenta incapacitat per adormir-se abans de les 2-3 de la matinada i despertar-se després de les 10 h si no hi ha obligació d'aixecar-se i el desordre del son en curs lliure (*free-running disorder*) on hi ha un desplaçament diari del moment d'anar a dormir i llevar-se.²

Després de comentar els tractaments inicials, destacant el tractament cognitivoconductual, pel que fa als principis de la farmacologia fa referència als fàrmacs Z i a les benzodiazepines com a eficaços i segurs. Aconsella que s'utilitzin aquells amb una vida mitjana curta, ja que la vida mitjana determina que puguin tenir efecte d'arrossegament (*hangover effect*) durant el dia, com passa amb aquells fàrmacs amb vida mitjana > 6 hores. La major part de fàrmacs comercialitzats com hipnòtics per tractar els trastorns del son són efectius i, a la vegada que promouen el son, són ansiolítics, anticonvulsionants i miorelaxants. Comenten també el fet de la tolerància i dependència que dificulta la seva suspensió en molts malalts, ja que donen lloc a símptomes d'abstinència. Pel que fa a la melatonina, comenta que la

formulació d'alliberació perllongada millora la latència i la qualitat del son en pacients més grans de 55 anys.²

El document de consens/recomanacions parla també del tractament en poblacions especials i així, en els ancians, refereix el risc de caigudes amb sedants i hipnòtics i que la teràpia cognitiva i conductual és efectiva, així com la melatonina d'alliberament perllongat durant tres setmanes i en més grans de 55 anys. En nens, la teràpia cognitivoconductual també és d'utilitat i, subsegüent amb aquesta, la melatonina redueix la latència i modifica la síndrome de fase de son retardat que s'associa a trastorns de l'aprenentatge com és el cas de l'autisme (TEA) i el trastorn de dèficit d'atenció hiperactivitat (TDAH). Tanmateix, l'evidència de què la melatonina millori significativament el son fragmentat i el temps total de son és feble. La major part d'estudis en la població infantil han utilitzat dosis suprafisiològiques i d'alliberació ràpida. No s'ha d'oblidar la higiene del son com a intervenció preferent. Pel que fa als trastorns del ritme circadiari, la melatonina és efectiva en el *jet lag*, la síndrome de la fase de son retardat, on també pot ser efectiva la teràpia de la llum, i en els trastorns del son en curs lliure (*free-running syndrome*) on l'evidència afavoreix la seva utilització en persones cegues.²

Del mateix any 2010 són les guies per al diagnòstic i tractament de l'insomni, tan en adults com en infants, de l'Associació Brasileira del son.⁵⁵ Elaborades per consens entre experts, la guia comenta, com a tractament, la teràpia cognitiu-conductual i els fàrmacs. Entre aquests, tot i que es comenten els agonistes del receptor de la melatonina (ramelteon, agomelatina), no es parla en cap moment de la melatonina, sigui com a fàrmac o suplement. Tan sols en l'insomni infantil, on s'emfatitza l'aproximació conductual, es comenta que els fàrmacs s'han de considerar la darrera opció i que, al contrari dels adults, no es recomanen en nens. Tanmateix, en casos de malaltia neurològica o psiquiàtrica subjacent, es poden utilitzar les benzodiazepines (clonazepan, clobazam, midazolam o diazepam), els fàrmacs Z (zolpidem, zopiclone), l'hidrat de cloral, la levomepromazina, la prometazina, la carbamazepina, la clonidina, la risperidona i la melatonina, sempre tenint en compte l'edat i el quocient risc/benefici d'aquests fàrmacs.⁵⁶

El grup d'estudi del son de l'associació italiana de recerca en demències va treure unes recomanacions el 2014 sobre l'avaluació clínica i maneig terapèutic dels trastorns del son en persones amb deteriorament cognitiu lleu (*mild cognitive impairment*) i demència, en les quals s'ha d'investigar amb cura les causes dels trastorns i la presència d'altres comorbiditats.⁵⁶

En els trastorns neurodegeneratius és freqüent la somnolència diürna excessiva amb múltiples episodis curts de son durant el dia i agitació i irritabilitat al capvespre. Els trastorns del ritme circadiari son/vigília i el trastorn de fase de son avançat (*advanced sleep phase disorder*) són comuns en els pacients amb demència i el cert és que hi ha una menor i alterada secreció de melatonina. Predisposen a aquests fenòmens l'ús de sedants, el deteriorament cognitiu, la menor activitat i l'exposició a la llum. El trastorn conductual REM,^k una forma de parasòmia, és freqüent en malalts amb Parkinson i la demència de cossos de Lewy, però menys en la malaltia d'Alzheimer.⁵⁷

^k Suposa un conjunt de símptomes com moviments bruscos, vocalitzacions, com si es patís un mal son que pot provocar dany a la mateixa persona (saltar del llit) o l'acompanyant i que no necessàriament desperten al subjecte que ho pateix.

Per als experts italians els principis del tractament dels trastorns del son en pacients amb demència són semblants als de les persones sense demència i de la mateixa edat, malgrat que no hi hagi estudis clínics apropiats. L'estratègia inicial ha de ser no medicamentosa, abordant els aspectes ambientals i psicosocials i tenint en compte el paper que puguin tenir altres fàrmacs i morbiditats. S'ha de diferenciar, aconsellen, entre dificultats d'inici i de manteniment del son. Pel que fa al tractament farmacològic, els hipnòtics com les benzodiazepines (de vida mitjana curta), les no benzodiazepines (fàrmacs Z com zolpidem, zaleplon) han mostrat millorar la qualitat i la durada del son, així com reduir els desvetllaments nocturns, però presenten més efectes adversos que el placebo, tot i que molts d'ells són reversibles. Els hipnòtics no benzodiazepines i els agonistes dels receptors de la melatonina són, per als autors d'aquestes recomanacions, els fàrmacs més segurs i efectius actualment a l'abast. Pel que fa a la melatonina exògena en el tractament de l'insomni en les persones grans els resultats són favorables, però els estudis són petits i de curta durada i l'eficàcia variable segons les dosis. Els tractaments conductuals i cognitius són efectius, però requereixen adaptació al deteriorament progressiu. En el cas del trastorn conductual REM, la melatonina 3- 12 mg en anar al llit pot ser efectiva amb/sense clonazepam.⁵⁷

La *Guia de bona pràctica clínica en geriatria de l'insomni*, editada per la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología el 2015, en el seu apartat final planteja l'abordatge farmacològic, fent esment de l'infradiagnòstic de l'insomni en ancians, però a la vegada, del seu sobretractament farmacològic.¹ La guia examina diferents famílies terapèutiques com les benzodiazepines i els anàlegs de les mateixes (fàrmacs Z com el zolpidem i zopiclona) de les quals comenta el risc de tolerància i dependència, així com que alteren l'estructura del son. Comenten que són efectius, però amb una grandària d'efecte moderat i amb risc d'efectes cognitius i psicomotors. També és petit l'efecte dels fàrmacs Z i no es coneixen prou bé els seus resultats a llarg termini. Considera que l'anàlisi risc/benefici d'aquests fàrmacs és desfavorable. Per això l'AEMPS i altres agències sanitàries recomanen la seva utilització sols quan siguin imprescindibles, a la mínima dosi efectiva i per un període no superior a les quatre setmanes.

Pel que fa als antidepressius utilitzats com hipnòtics, la guia fa esment que no és una indicació aprovada, que la majoria redueixen el son REM i que l'efecte hipnòtic és per l'acció antihistamínica. Fàrmacs d'aquesta mena com la trazodona, el segon hipnòtic més prescrit als EUA després del zolpidem, i la mirtazapina, no es consideren suficientment avaluats. A Espanya, dins dels antihistamínics H1, estan aprovats com hipnòtics que no necessiten prescripció la difenhidramina i la doxilamina que poden ser d'utilitat a curt termini per tractar l'insomni en adults, tot i que es desenvolupa tolerància. No sembla haver-hi estudis que avaluïn la seva eficàcia i seguretat en els ancians en els quals també s'ha de considerar els seus efectes anticolinèrgics. També està fora de la fitxa tècnica la utilització d'antipsicòtics com a hipnòtics, tot i que es considera que un terç de la prescripció d'aquests fàrmacs és per a la inducció de sedació/son, sent el més emprat la quetiapina a dosis baixes.¹

Finalment, pel que fa a la melatonina com hipnòtic en l'ancià, la guia fa esment de la seva menor secreció endògena amb l'edat i de les diferents preparacions existents: d'alliberació perllongada (2 mg) i que constitueix l'únic medicament hipnòtic aprovat a Espanya amb aquesta composició (des del 1990). La melatonina d'alliberació immediata es presenta com a complement nutricional i amb contingut, qualitat, puresa, dosificació i formulació (càpsules, tablettes sublinguals, pegats) molt variable, la qual cosa dificulta la seva avaluació com a

producte hipnòtic. La guia comenta diversos estudis clínics amb la melatonina d'alliberació perllongada i en l'insomni primari i que han mostrat, en persones més grans de 55 anys, millorar la qualitat del son i la somnolència diürna. Respecte a altres hipnòtics clàssics, la melatonina com a fàrmac no està restringit a insomnis greus i es pot utilitzar fins a tretze setmanes.¹

L'American Academy of Sleep Medicine, que elabora guies de pràctica clínica, va actualitzar el 2015 unes recomanacions (incloent-hi una metanàlisi) per al tractament dels trastorns intrínsecs (primaris) del ritme circadiari son/vigília on s'inclouen els trastorns següents: trastorn per avançament de la fase son/vigília (*advanced sleep-wake phase disorder*), el trastorn per retard en la fase son/vigília (*delayed sleep-wake phase disorder*), el trastorn del ritme son/vigília que no segueix les 24 hores (*non-24-hour sleep-wake rhythm disorder*) i el trastorn irregular del ritme son/vigília.⁵⁷ Sintèticament, la guia planteja les recomanacions de la manera següent:

Trastorn i tractament	Fortalesa recomanació
Trastorn per avançament de la fase son/vigília Teràpia lumínica vespertina (<i>evening light therapy</i>) (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn per retard en la fase son/vigília amb/sense depressió adults Melatonina un xic abans d'anar a dormir (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn per retard en la fase son/vigília amb/sense depressió nens i adolescents (sense altres comorbiditats) Melatonina un xic abans d'anar a dormir (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn per retard en la fase son/vigília amb/sense depressió nens i adolescents (amb altres comorbiditats i trastorns psiquiàtrics) Melatonina un xic abans d'anar a dormir (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn per retard en la fase son/vigília amb/sense depressió nens i adolescents Teràpia lumínica post aixecar-se i tractament conductual (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn del ritme son/vigília que no segueix les 24 hores en persones cegues Melatonina un xic abans d'anar a dormir (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn irregular del ritme son/vigília en pacients ancians amb demència Teràpia lumínica enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn irregular del ritme son/vigília en pacients amb demència Evitar la utilització de medicació que promogui el son (enfront de no tractament)	Fora en contra
Trastorn irregular del ritme son/vigília en pacients amb demència Evitar la utilització de melatonina (enfront de no tractament)	Dèbil en contra
Trastorn irregular del ritme son/vigília en nens i adolescents amb trastorns neurològics Melatonina un xic abans d'anar a dormir (enfront de no tractament)	Dèbil a favor
Trastorn irregular del ritme son/vigília en ancians i pacients dementats Evitar teràpies combinades com la teràpia lumínica amb melatonina (enfront de no tractament)	Dèbil en contra

La Kaiser Permanente, organització integrada i asseguradora de salut americana, disposa d'un programa de guies de pràctica clínica i el 2015 en va treure unes sobre els trastorns del son, especialment l'insomni, tot i que també comenta l'apnea obstructiva del son i la síndrome de les cames inquietes.⁵⁸ Fa esment del diagnòstic d'insomni com un diagnòstic d'exclusió en què s'han de considerar altres trastorns mèdics (comorbiditats), trastorns psiquiàtrics i diferents medicacions que poden alterar el son (sigui el seu inici, manteniment o per efectes de la seva retirada) citant entre aquests a l'albuterol, els agonistes del receptor alfa, antidepressius (SSRI, SNRI), beta-bloquejants, corticosteroides, diürètics, opioides i estimulants. Com a primera estratègia parla del tractament conductual que inclou la higiene del son, el control d'estímuls, la restricció del son, l'entrenament en la relaxació i la teràpia cognitivoconductual de l'insomni. Quan aquesta primera intervenció no és efectiva, els

tractaments farmacològics a curt termini es poden tenir en compte. Les benzodiazepines i els fàrmacs Z són efectius en l'insomni de curta durada (1-2 setmanes), però no en l'insomni a llarg termini. Els fàrmacs Z no es consideren més segurs que les benzodiazepines i es desaconsella l'encreuament entre ells. Com a opcions farmacològiques de primera elecció fa esment, entre d'altres, a la melatonina (dosi inicial 3 mg; dosi màxima de 5 mg; escurça la latència del son en 7 minuts i augmenta la durada del son en 8 minuts), tot remarcant la manca de dades a llarg termini.⁵⁹

La Sociedad Española del Sueño i el Consejo General de Colegios Oficiales Médicos de España elaboraren una guia sobre l'insomni el 2015.²⁰ En ella es fa referència a la melatonina d'alliberament perllongat, de 2 mg, com a indicada en adults ≥ 55 anys (1 comprimit/dia, 1 o 2 hores abans d'anar al llit) amb insomni, mentre que en nens fins als 18 anys no hi ha dades suficients. Es refereixen alguns estudis sobre els bons resultats de la melatonina en l'insomni primari (millora de la qualitat del son), sense signes de tolerància ni símptomes de rebot o d'abstinència. També en la malaltia d'Alzheimer (sense empitjorar el rendiment psicomotor), poden contribuir, fins a un 77% dels casos en un estudi, a la suspensió d'altres hipnòtics tradicionals. La melatonina presenta un perfil de seguretat superior als antihistamínics. Com s'ha referit i a diferència d'altres hipnòtics, l'EMA no restringeix la indicació de la melatonina a l'insomni greu i permet oficialment la seva utilització durant 13 setmanes enfront de les 2-4 setmanes dels hipnòtics clàssics.²⁰

L'American College of Physicians publica el 2016 una guia de pràctica clínica per al maneig de l'insomni crònic en adults i que, d'acord amb el DSM-V i la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD- 3a edició), suposa un deteriorament o afectació funcional significatiu per causa d'insomni que està present en almenys tres nits per setmana durant almenys tres mesos i sense altre trastorn del son, mèdic o mental. La guia parla de les intervencions psicològiques i de la teràpia farmacològica on s'inclouen els fàrmacs aprovats per la FDA com són els següents: benzodiazepines (triazolam, estazolam, temazepam, flurazepam i quazepam); hipnòtics no benzodiazepines (fàrmacs Z com zaleplon, zolpidem i eszopiclone); antagonistes del receptor orexina com el suvorexant; l'agonista del receptor de la melatonina com el ramelteon; l'antidepressiu doxepina; i la utilització d'altres fàrmacs fora de les indicacions aprovades com els antidepressius, els antihistamínics, els antipsicòtics i la melatonina. Pel que fa a específicament aquesta última, la guia comenta que l'evidència és insuficient per a la seva utilització en la població general i ancians. També és insuficient l'evidència per avaluar el risc/benefici dels tractaments a llarg termini de l'insomni crònic en adults i els tractaments aprovats són de curta durada (4-5 setmanes). Globalment, l'evidència sobre l'efectivitat comparada dels diferents tractaments farmacològics també és insuficient. Per tot això les principals recomanacions com a tractament inicial se centren en l'aplicació de la teràpia cognitivoconductual per a l'insomni crònic i la utilització dels processos de decisió compartida entre professionals i pacients que incloguin una deliberació sobre els beneficis, danys i costos del tractament farmacològic a curt termini i la possibilitat d'afegir aquestes teràpies quan el tractament psicològic no ha funcionat.⁵⁹

També per al maneig de l'insomni crònic en adults és la guia de l'American Academy of Sleep Medicine publicada el 2017.⁴ La guia examina diferents tractaments farmacològics (agonistes receptor orexina, agonistes receptors benzodiazepines, benzodiazepines, agonistes melatonina, heterocíclics, anticonvulsions) i tota una sèrie de productes que es poden adquirir sense prescripció (*over-the-counter*) en el mercat americà com són la

difenhidramina, la melatonina, l'L-triptòfan i la valeriana. Pel que fa específicament a la melatonina, les recomanacions se sintetitzen seguidament:

Tractament	Recomanació	Fortalesa recomanació	Qualitat evidència	Avaluació beneficis/danys	Valors/preferències dels pacients
Melatonina Estudis amb dosis 2 mg	No utilitzar melatonina en el tractament de l'insomni per dificultats en l'inici o manteniment (enfront de no tractament) en adults	Dèbil	Molt baixa	Beneficis aproximadament igual als danys	La major part de pacients informats preferiran aquest tractament (enfront de no tractament)

Tractament	Recomanació contrària a la seva utilització en l'insomni d'inici o de manteniment				
Melatonina Estudis amb dosis 2 mg	Latència d'inici: reducció mitjana d'uns 9 min. en comparació a placebo (IC 95% entre 2 i 15 min de reducció) Qualitat del son: petita millora en comparació a placebo Temps total adormit: increment de 2 min enfront de placebo (IC 95% -19,13, 23,53) Temps despert: petit increment 8,5 min (IC 95% -11,75, 28,75)				

L'Indian Journal of Psychiatry publica el 2017 unes guies de pràctica clínica dels trastorns del son. Presenta un algorisme diagnòstic diferenciant insomni de curta durada (< 3 mesos) i crònic (> 3 mesos). Pel que fa específicament al tractament farmacològic i a la melatonina comenta que aquesta es troba a l'Índia en tablettes de 3 mg i que pot ser utilitzada com a inducció del son, tot i que les dades no donen suport a la seva eficàcia com hipnòtic, si no més bé com a cronobiòtic. Els agonistes dels receptors de la melatonina (ramelteon i agomelatina) estan també presents a l'Índia.⁶⁰

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britànic, inclou els hipnòtics, en una de les sèries sobre consells (*NICE advice*) realitzada el 2015 i actualitzada el gener del 2017.⁶¹ En ella fa èmfasi en els riscos associats amb l'ús d'hipnòtics, inclosa la melatonina, com són les caigudes, el deteriorament cognitiu, la dependència i els símptomes d'abstinència. Recorda l'autorització Europea per al Circadin® com a monoteràpia per al tractament de l'insomni primari amb baixa qualitat del son en persones ≥ 55 anys i per a un màxim de tretze setmanes. Considera, tanmateix, que la melatonina d'alliberament perllongat, si s'ha de prescriure, ho sigui durant tres setmanes i si hi ha bona resposta, es pugui continuar deu setmanes més. Comenta també que un estudi observacional mostra que en persones ≥ 45 anys que reben ≥ 3 mg de melatonina tenen un risc augmentat de fractura en comparació als que no reben hipnòtics. Els fàrmacs Z també presenten aquest risc que, junt amb les benzodiazepines, associen també un major risc de demència. No hi ha proves convincents, es diu, que els fàrmacs Z difereixin de les benzodiazepines de curta vida mitjana en termes d'efectivitat, efectes adversos o potencial dependència o abús.⁶²

Infants i adolescents

El primer és un document que compta amb el suport, entre d'altres, de la Sociedad Española del Sueño (SES), l'Asociación Española de Pediatría (AEP) i la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) sobre l'ús de la melatonina oral en l'edat pediàtrica i datat el 2005/2006.⁶² Després d'un breu recordatori de la melatonina, la seva síntesi, distribució i funcions, comenta la seva ontogènia en el desenvolupament fetal i infantil.

Conclou parlant de la melatonina com d'una molècula amb tal diversitat de funcions a nivell cronobiològic, endocrí, immunològic, nutricional i cardiovascular, etc. que encara es desconeixen, especialment en menors de 3 anys, molts dels seus efectes terapèutics i/o possibles efectes secundaris a mitjà i llarg termini. Es desaconsella el seu posicionament com a suplement nutricional al mercat espanyol i fora del control directe del pediatra o del metge expert en el son. El document insta al Ministeri de Sanitat i Igualtat, com es deia aleshores, a què prengui les mesures oportunes perquè la distribució, en el territori espanyol, dels preparats farmacològics de melatonina o dels suplementos nutricionals que tinguin com a component la melatonina es realitzi per les vies ordinàries (oficines de farmàcia) sota el control del pediatra d'atenció primària o del metge expert en el son. Tota preparació de melatonina s'ha d'acompanyar d'una fulla informativa on s'expliquin els seus usos, recomanacions, dosificacions, així com la limitació de coneixements actuals dels seus efectes en el desenvolupament del nen/a a mitjà i llarg termini. S'acompanya d'un exemple de full informatiu on es realitzen unes recomanacions explícites i s'insisteix que la seva utilització s'ha de realitzar sempre amb l'acompanyament d'un control de les condicions ambientals del son i de canvis d'actituds i hàbits del son i règim de vida que es considerin oportuns. La quantitat de melatonina oscil·laria entre 1 i 3 mg i no es recomana la seva utilització en menors de 5 mesos.⁶³

El grup de l'extinta agència Laín Entralgo de Madrid publica el 2011, com ja havien fet el 2009 per a adults, una guia sobre els trastorns del son en infants i adolescents i en l'atenció primària.⁶³ Específicament pel que fa a la melatonina i a partir de l'experiència i consens entre experts, la guia conclou de la manera següent:

No hi ha evidència per recomanar l'ús de la melatonina en nens/nenes menors de 6 anys

L'AEMPS no té autoritzada la melatonina per a l'insomni pediàtric; si bé els resultats obtinguts en els assaigs clínics en nens entre 6 i 12 anys amb insomni crònic d'inici i que no responen a les intervencions educatives, com la higiene del son i intervencions psicològiques, suggereixen que un cop sigui aprovada es pugui valorar la seva utilització a dosi de 0,05 mg/kg, administrada almenys 1-2 hores abans de l'hora desitjada per anar al llit

La melatonina ha de ser químicament pura i ser administrada sempre a la mateixa hora i sota l'apropiat control per part del pediatra o del metge especialista en trastorns del son, valorant-se la seva retirada segons evolució clínica. Si per qualsevol circumstància (oblit, festa) no es pot administrar a l'hora determinada, s'hauria de suprimir la dosi d'aquell dia.

Es recomana als professionals que preguntin als progenitors sobre qualsevol tipus de melatonina adquirida en tenda o herbolari per evitar l'ús de melatonina d'origen animal i/o de dosis no controlades

A l'*International Journal of Pediatrics* diversos autors espanyols publiquen un article de revisió, que no és pròpiament una guia, sobre els diferents usos de la melatonina en pediatria, tot i que les proves més sòlides són per a la regulació del ritme son/vigília. Un dels problemes comuns en edat escolar és la resistència per anar al llit (27%), seguit pel retard d'inici (11,3%) i el desvetllament nocturn (6,5%), estant també presents els problemes al despertar-se (17%) i les queixes de cansament (17%). No hi ha fàrmacs específics de prescripció per al tractament de l'insomni infantil, sent la forma de maneig més recomanat la higiene del son i el tractament conductual. Sovint s'associa tractament amb melatonina que, en alguns individus i a dosis fisiològiques (0,1-0,3 mg), pot promoure el son i el seu manteniment, reduint la latència del son, augmentant l'eficiència del son i el temps total de son.⁶⁴

En trastorns del ritme circadiari com el retard o l'avançament de fase de son, més freqüent el primer que el segon, s'ha avaluat la melatonina en adults, però en nens sols retrospectivament. Administrada 30 minuts abans d'anar al llit, predominant aleshores l'efecte hipnòtic sobre el cronobiòtic, millorava les dificultats en el son. En l'insomni secundari associat a trastorns mentals, neurològics o mèdics d'altra mena, una metanàlisi de 9 assaigs amb 183 pacients mostrava una millora dels paràmetres del son. Els nens cecs, no encarrilats al ritme llum-foscor, es beneficien de la teràpia amb melatonina. En el cas del trastorn d'espectre autista (TEA), la melatonina s'ha estudiat en diferents assaigs que, en general, mostren la seva efectivitat, seguretat i bona tolerància en el tractament de l'insomni. Pel que fa al TDAH es recullen dos assaigs que mostren uns resultats favorables. Finalment, els autors examinen la literatura relacionada amb la melatonina i la síndrome de Smith-Magenis (SSM) i de Sanfilippo. Aquests pacients, entre altres alteracions, presenten un patró anòmal de secreció de melatonina que està invertit. L'administració d'un antagonista beta-adrenèrgic al matí per inhibir la secreció de melatonina i amb melatonina al vespre per restaurar el ritme dia/nit ha mostrat uns bons resultats, amb limitacions pel que fa al nombre de nens amb SSM estudiats.⁶⁵

El NICE publica el 2013 un resum de l'evidència sobre la melatonina (tabletes d'alliberament perllongat) en els trastorns del son en nens i adolescents amb TDAH.⁶⁵ Els punts clau que remarca el document es resumeixen seguidament:

No s'han identificat estudis d'alta qualitat que mostrin evidència que les tabletes d'alliberament perllongat tenen eficàcia en la seva utilització, fora de fitxa tècnica, en nens/es amb trastorns del son i TDAH

Hi ha una evidència limitada en identificar-se dos assaigs clínics aleatoritzats i comparatius de grandària petita (amb 105 i 19 participants) i curt seguiment i un altre, també petit (94 participants), de més llarg seguiment que mostren que la melatonina, presa entre 10 dies i 4 setmanes, pot reduir la latència d'inici del son en nens amb insomni d'inici i TDAH en uns 20 minuts. La melatonina pot millorar la duració del son (temps total de son) en 15 a 20 minuts. Tanmateix, hi ha limitacions en aquests estudis de grandària petita i no està clara l'eficàcia a més llarg termini.

Aquests assaigs clínics aleatoritzats i comparatius identificats inclouen nens/nenes entre 6 i 14 anys amb i sense tractament estimulant per al seu TDAH i insomni d'inici del son. Aquests estudis utilitzen dosis diàries entre 3 i 6 mg de suplement alimentari descrites com d'alliberament ràpid o de curt període d'acció que s'administra un xic abans d'anar a dormir.

Millora associada a la conducta relacionada amb el TDAH, cognició o qualitat de vida no ha estat demostrada de manera robusta.

La melatonina com a suplement/complement en els assaigs clínics aleatoritzats i comparatius sembla ben tolerada a curt termini amb sols lleus o moderats efectes adversos transitoris.

La suspensió de la melatonina en complement/suplement dona lloc a la recaiguda en l'insomni d'inici en la major part de casos quan s'ha utilitzat més de 30 dies.

El NICE no identifica cap estudi de cost-efectivitat, però presenta dades econòmiques de consum durant un any (juliol 2011-juny 2012) a Anglaterra. El fàrmac amb melatonina suposa el 44% del total de melatonina consumida per a qualsevol indicació i un 16% del cost global (2.850.038 £), mentre que la melatonina no medicament suposa un 56% de les prescripcions i el 84% del cost global (17.295.385 £). També mostra que, malgrat una baixa taxa de resposta (15% de 148 pediatres), el 98% reconeixien el 2005 haver prescrit melatonina el darrer any.⁶⁶

El 2014 es publica a la revista *Anales de Pediatría* (Barc) un consens sobre l'ús de la melatonina en nens i adolescents, a partir dels 6 mesos d'edat, amb dificultats per iniciar el son.⁶⁶ El document ha estat elaborat gràcies al suport, no condicionat, de l'empresa Humana Spain SL, fabricant d'un complement alimentari amb melatonina. Després de revisar la

literatura entre el 2000 i 2013 i definir la metodologia del consens, els experts assoliren les recomanacions segons tipus de trastorn que se sintetitzen seguidament:

Melatonina en nens

Insomni d'inici

Dosificació: iniciar 1-3 mg en lactants i preescolars i 2,5-5 mg en nens més grans i ajustar dosi gradualment. En nens amb alteracions neurològiques es recomana entre 3-15 mg

Moment d'administració: 30-60 minuts abans de l'hora habitual d'anar a dormir

Duració: no s'ha establert amb seguretat. En nens amb insomni d'inici que reben melatonina, la supressió del tractament dona lloc, al cap d'una setmana, a un retorn del problema inicial en més del 90% dels casos

Síndrome de retard de fase

Dosificació: entre 0,5 i 5 mg

Moment d'administració: 5 hores abans del DLMO (*dim light melatonin onset*) que, a la vegada, sol precedir 2 h al moment d'inici del son, per tant, també es pot donar 7 h abans d'inici son

Duració: no està establerta. Sols un únic estudi retrospectiu descriu els efectes al cap de 6 mesos amb 3-5 mg/dia en 33 nens. El consens recomana reavaluar el tractament al cap de tres setmanes

Síndrome de les cames inquietes

No es recomana en haver-hi poques referències i no haver demostrat millores significatives en la latència del son

Melatonina en adolescents

Insomni d'inici

Dosificació: 1-5 mg

Moment d'administració: 1 h abans de l'horari del son i sempre a la mateixa hora

Duració: fins a quatre setmanes

Síndrome de retard de fase

Dosificació: 1-5 mg

Moment d'administració: 4-6 hores prèvies al son de manera progressiva i començant amb la menor dosi eficaç i avaluant l'evolució

Duració: fins a quatre setmanes

Un grup internacional d'experts elabora, a través d'un consens, i publica el 2015 unes recomanacions sobre el paper de la melatonina en la neurologia pediàtrica.²¹ Els autors comenten, a part de les diverses funcions de la melatonina comentades anteriorment, el seu paper cabdal en el desenvolupament embrionari a través dels seus efectes en la placenta, en les neurones i la glia i en l'establiment dels ritmes diürns. Reconeixen que la melatonina és un dels fàrmacs més comunament utilitzats pels pediatres per tractar els trastorns del son en infants i adolescents. Comenten els autors la rellevància de la determinació de la DLMO per tal d'ajustar el moment de l'administració de la melatonina que en infants entre 6-12 anys estaria entre les 19 i 23 hores i en adolescents entre les 20 i 24 hores, ja que s'ha d'administrar hores abans de la DLMO, perquè donada 2-3 hores després no es presenten efectes o pot haver-hi un efecte contrari. Els autors, al contrari al que s'havia comentat anteriorment per part d'altres investigadors, afirmen que no hi ha evidència que indiqui que la melatonina d'alliberació retardada tingui avantatges sobre la melatonina d'alliberació immediata i que si el principal problema és el manteniment del son, la melatonina no sol ser efectiva.²¹ A part de la utilització de la melatonina en altres trastorns (epilèpsia, mal de cap), els seus efectes neuroprotectors i com a premedicació en procediments diagnòstics neurològics (EEG, estudis de potencials evocats), els comentaris en els trastorns del son se sintetitzen seguidament:

Síndrome de fase de son retardada i insomni crònic d'inici

Hi ha 6 assaigs clínics comparatius i aleatoritzats de la melatonina en aquests trastorns. La dosi està entre 1 a 5 mg/nit. Els estudis mostren un avançament (1 h) de l'inici del son i una reducció (35 min) de la latència del son. Els efectes adversos o són menors o no diferents del grup placebo.

No hi ha estudis específics de melatonina en insomni crònic infantil, tot i que una enquesta mostrava la seva àmplia administració en dosis entre 0,5 i 3,5 mg. Les dosis màximes prescrites eren de 5 mg (nens), 10 mg (infants) i 18 mg (adolescents), sent la dosi més comuna d'inici 3 mg. La durada dels tractaments anava de 0 a 200 setmanes, amb una mitjana de 16,5 (DE 26,3) setmanes.

Trastorn de dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH)

Fins a un 70% dels nens amb TDAH tenen trastorns del son, sent el més comú l'insomni d'inici del son que se suposa que té una causa multifactorial. No hi ha un consens sobre el seu abordatge i l'evidència empírica és escassa. La melatonina pot ser una opció, especialment si el retard d'inici del son està relacionat amb la síndrome de fase de son retardat. Són 5 els assaigs identificats i, en tots ells, dosis de melatonina entre 3-6 mg/nit redueix el retard d'inici i augmenta el temps total de son, sense efecte sobre els símptomes diürns. La melatonina és ben tolerada, però tots els estudis són de curta durada, excepte un que arriba a un seguiment de 3,7 anys.

Trastorn de l'espectre autista (TEA)

Els trastorns del son estan presents en el 30-53% dels pacients, havent-se observat trastorns en els nivells i ritme de la melatonina. Una metanàlisi mostra un efecte pel que fa a la duració i la latència del son. La resposta sol donar-se amb dosis entre 1-3 mg, 30 minuts abans d'anar a dormir, sent ben tolerada amb mínims efectes secundaris.

Discapacitats per trastorns del neurodesenvolupament

Els trastorns del son estan presents en el 13-86% dels pacients. Una metanàlisi amb 9 estudis i 183 individus mostra que la melatonina redueix la latència del son una mitjana de 50 minuts i, menys significativament, el nombre de desvetllaments nocturns. Els mateixos resultats s'han observat en un recent assaig clínic amb 146 nens (3-15 anys). S'ha de considerar la possibilitat de persones metabolitzadores lentes de la melatonina que, segons s'ha referit, en pot haver-hi entre 12% i 14% de la població general. També s'ha referit efectes beneficiosos de la melatonina en síndromes genètics com el de Smith-Magenis (amb combinació amb acebutolol 10 mg/kg), Angelman (dosis baixes, de 0,3 mg donat l'elevat nombre de metabolitzadors lents), esclerosi tuberosa, síndrome de Rett i de Sanfilippo (mucopolisacàridosi III).

DISCUSSIÓ

S'ha examinat en aquest informe l'efecte de la melatonina exògena en els trastorns del son a través del recull de les metanàlisis publicades dels assaigs clínics que han avaluat l'eficàcia i seguretat d'aquesta hormona i, també, a través de les guies de pràctica clínica o recomanacions de societats científiques, grups d'investigadors o institucions de reconegut prestigi.

Potser una de les primeres coses que es pot destacar és el nombre limitat d'estudis clínics (i metanàlisis) en comparació a tota la literatura científica sobre la melatonina. És ben cert que moltes d'aquestes publicacions tenen un caràcter més bàsic i segueixen explorant i aprofundint en les diferents funcions fisiològiques que té la melatonina i que es van descobrint. Sembla un camp inacabable i on, contínuament, es troben accions i s'exploren nous efectes. En contrast, la recerca aplicada, clínica, es presenta més limitada i amb estudis amb baix nombre de participants i curta durada o seguiment. En part pot interpretar-se per ser la melatonina un producte natural, tot i que s'elabora sintèticament la major part de vegades, que no es pot patentar i no desperta l'interès de la indústria farmacèutica. Per una altra part, en molts països la melatonina o bé té exclusivament consideració de suplement alimentari o bé és, com en el cas d'Europa, les dues coses a la vegada: medicament i complement alimentari. Encara que estigui en funció del període d'examen de la literatura i del recull d'assaigs clínics a incorporar en la metanàlisi, el màxim d'estudis que s'han inclòs en una d'aquestes síntesis quantitatives n'han estat 17.

Les metanàlisis, també en funció del trastorn del son i dels resultats que s'examinin, solen presentar una alta heterogeneïtat entre estudis, la qual cosa s'explica, no només per ser en bona part estudis clínics on la melatonina s'utilitza com a suplement alimentari, sinó també per la diferent formulació, dosi i presentació. Com a fàrmac i en el cas d'Europa, consisteix en comprimits de 2 mg d'alliberament perllongat. Per contra, en el cas dels suplements alimentaris, on hi ha molts més productes (vegeu annex 2), a Espanya la dosi ha de ser inferior a 2 mg i és d'alliberament immediat. Mentre alguns autors afavoreixen com a més fisiològica les fórmules d'alliberament perllongat, altres autors neguen que hi hagi evidència sobre la seva superioritat respecte a les d'alliberament immediat. Els estudis inclosos en les metanàlisis permeten constatar també, cosa ja no tan estranya, l'extrema escassetat d'estudis comparatius que examinin els efectes de la melatonina respecte a altres hipnòtics, siguin fàrmacs o suplements (valeriana, per exemple).

No deixa de cridar l'atenció, en especial en els estudis que examinen els resultats de la melatonina en els trastorns del son, que aquests difereixin en funció de si l'avaluació dels resultats és mesura de forma subjectiva, en general a través de diaris i qüestionaris, o bé de manera (més) objectiva, sigui mitjançant actigrafia o amb polisomnografia en l'àmbit del laboratori del son. Les intervencions sobre el son, com sobre el dolor, no hi ha dubte que poden tenir un gran efecte placebo, la qual cosa ja es veu en els estudis comparatius on el grup de control amb placebo presenta també una millora important, reduint així la diferència d'efecte respecte al grup experimental amb melatonina. Aquesta desigualtat de resultats comparatius segons mesures subjectives o objectives, podria explicar-se d'una manera semblant, especialment quan el context és l'habitual del pacient i no en el laboratori clínic.

De l'efecte de la melatonina en els trastorns del son, els resultats de les diferents metanàlisis són un xic contradictoris, en funció també del trastorn examinat i, tot i que en alguna variable de resultat pot haver-hi significació estadística, és inexistent, donada la seva magnitud, la significació clínica. Són els casos de la millora en la latència de son (s'escurça el temps fins que un s'adorm) i el total de temps de son (temps total adormit) que és de pocs minuts, sense clara rellevància com a resultat. Per contra, en altres casos, en especial quan es tracta d'insomni per una de les síndromes definides de trastorn circadiari del ritme son/vigília, l'efecte sembla superior i amb significació clínica. Però les metanàlisis no són coincidents i revisions més recents no semblen resoldre-ho.

Si per la banda de l'eficàcia, en funció també del trastorn examinat, poden sorgir dubtes, sembla haver-hi força més concordança pel que fa als efectes adversos a curt termini, al ser la major part d'estudis de curta durada i es presenta a la melatonina amb un bon perfil de seguretat. En comparació a altres fàrmacs hipnòtics, les propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques de la melatonina semblen més favorables, com també el seu balanç benefici/risc. No sols amb dosis suprafisiològiques, sinó molt més elevades, no s'han observat en ancians efectes adversos greus o que difereixin dels que apareixen en el grup control, tant pel que fa a la tipologia dels mateixos com a la gravetat. També, al contrari que altres hipnòtics, no sembla que la melatonina generi dependència o tolerància ni tampoc síndrome d'abstinència amb la seva supressió. Sí que, segons en quina població, pot retornar el trastorn del son que s'estava tractant, però no és comparable amb els quadres d'abstinència que apareixen amb altres fàrmacs hipnòtics. Tanmateix, i això és quelcom que la major part de les metanàlisis i les recomanacions/guies de pràctica clínica comenten, aquest perfil de seguretat favorable és, com es repeteix insistentment, a curt termini, desconeixent-se a més llarg termini i en un nombre més gran de pacients, els efectes adversos. Aquesta manca de dades encara és més accentuada en la població infantil, a la vegada que es desaconsella la melatonina a dones embarassades o en període de lactància i en pacients amb problemes hepàtics, en ser metabolitzada aquesta hormona a aquest nivell. Es parla en aquest sentit de metabolitzadors ràpids i lents, amb les implicacions que això pot comportar pel que fa a dosificació, efectivitat i seguretat.

Si és mira l'altra perspectiva examinada, el que diuen les recomanacions/guies de pràctica clínica sobre el maneig dels trastorns del son, totes coincideixen en l'escalament de les intervencions, posant en primer terme totes aquelles accions, que no són poques, incloses a dins la higiene del son i les teràpies psicològiques a escala cognitiva i conductual. Els fàrmacs queden en un segon pla. Tanmateix, no hi ha suficients professionals que dominin aquestes terapèutiques no farmacològiques i el son, com a trastorn, és un camp disputat entre diverses especialitats (psiquiatres, neuròlegs, pediatres, fins i tot pneumòlegs amb l'apnea del son). Pel que fa als fàrmacs hipnòtics i sedants inductors del son, són abundants i categoritzats en diferents famílies. Aquest informe, però, se centra específicament en el que les recomanacions/guies diuen de la melatonina per al tractament dels trastorns del son.

També en aquest nivell de les recomanacions professionals, sigui en l'àmbit de publicacions científiques o literatura grisa, es poden trobar opinions discordants perquè algunes són fruit del consens entre experts i d'altres de revisions sistemàtiques de la literatura. En les metanàlisis que examinen un mateix trastorn, independentment del període examinat, ja s'observen estudis clínics que estan inclosos en una metanàlisi però no en una altra. Això pot estar en funció de les bases de dades bibliogràfiques examinades, però sempre es pot acabar escapant algun estudi. De la mateixa manera, si s'examinen recomanacions ben

recents, la melatonina es descarta per escassa evidència i de baixa qualitat, mentre que d'altres guies són rotundes pel que fa a la seva aplicació. Sorprèn, també, que algunes guies provinents de països inclosos en l'acrònim BRICS, països amb un procés de desenvolupament força avançat, com l'Índia o Brasil, països coneguts per la seva forta aposta pels medicaments genèrics fora de patent, que pràcticament ni parlin de la melatonina en els trastorns del son.

On sí que pot semblar que hi ha un major acord amb la utilització de la melatonina és amb els trastorns del son per alteracions del ritme circadiari, del ritme son/vigília. Aquests trastorns, que s'han anat definint en els darrers temps i mitjançant les determinacions analítiques seriades de la melatonina en sang o en saliva (o els metabòlits a l'orina), es categoritzen segons avançament, retard o desajustos del ritme circadiari. Entre aquests, els més coneguts són els lligats als canvis de torn de treball i al *jet lag* en travessar en viatges d'avió diverses zones horàries. Aquí la melatonina exògena, ajustada als temps de secreció endògena (determinació de la DLMO) mostra uns resultats favorables. També, tot i que l'experiència pel que fa al nombre de casos sigui molt més limitada, en aquelles síndromes on acostuma a haver-hi una inversió del ritme circadiari, com poden ser la síndrome de Smith-Magenis.

Fora del cas dels ancians, on és ben conegut que la secreció de melatonina endògena es redueix amb l'edat, són pocs els trastorns del son, en especial en l'insomni secundari, on hi hagi alteracions manifestes de la secreció de la melatonina, principalment, a escala pineal. Per tant, al contrari d'altres terapèutiques substitutives en dèficits hormonals, en aquest cas la melatonina exògena es dona més com hipnòtic inductor del son que com a corrector d'uns nivells anormalment baixos. En ancians, però, com es referia, sí que s'ha constatat aquests nivells inferiors i el cert és que la indicació aprovada de la melatonina com a medicament és per a persones de més de 55 anys amb insomni, on s'ha demostrat un efecte favorable i durant un temps limitat.

S'ha comentat també el confús marc regulador de la melatonina, medicament i complement o suplement alimentari a la vegada; medicament de prescripció (dosis de 2 mg) però sense finançament públic de cap mena. Altres hipnòtics, com els antihistamínics utilitzats com hipnòtics, són d'accés lliure i fins i tot s'anuncien per la televisió (Dormidina®, la doxilamina). Hi ha, doncs, hipnòtics que es poden obtenir sense recepta (*over-the-counter*). També en farmàcies es pot adquirir melatonina com a suplement. En aquest darrer cas, a Espanya, ha de ser en dosis inferiors a 2 mg, però no així a altres països europeus on també es pot adquirir melatonina en supermercats i a dosis superiors. Actualment hi ha anuncis televisius de suplementes amb melatonina. En una situació tan confusa, encara es pot utilitzar amb més facilitat aquest producte (fàrmac o suplement) en indicacions fora de les contemplades en la fitxa tècnica (*off-label*) del medicament i aquest és el cas especialment de la utilització de la melatonina en la població d'infants i adolescents, en especial quan s'associen trastorns mentals o del neurodesenvolupament.⁶⁷

És ben coneguda la utilització en la població pediàtrica de fàrmacs que no han estat avaluats en població infantil i, per tant, la seva indicació es considera fora de la fitxa tècnica. Tanmateix, en el cas de la melatonina com a fàrmac en població pediàtrica, l'EMA va rebutjar que es pogués autoritzar sense la realització dels estudis clínics pertinents. És conegut també que són comuns en la infància els problemes amb el son i encara més freqüents en nens amb TEA, TDAH i trastorns del neurodesenvolupament. Tot i la utilització

de la melatonina en aquests infants/adolescents, no hi ha estudis amb grandària de mostra important i llarg temps de seguiment en aquesta població de pacients. La manca d'estudis d'aquesta mena s'interpreta pel baix interès econòmic per a un producte natural, tot i que s'ofereix sintètic, que no es pot patentar. La indústria farmacèutica no podrà patentar el producte i la indústria dels suplementes alimentaris no necessita cap mena de prova per vendre els seus productes.⁶⁸

Estudis recents dels registres de prescripció en els països nòrdics i en població menor de 18 anys mostren un increment en la incidència d'usuaris regulars (en primer i tercer trimestre de l'any) de melatonina i més grans de 4 anys. Així, entre la població infantil/adolescent, el nombre d'usuaris regulars puja de 0,5 per 1.000 en nens i 0,25 per 1.000 en nenes el 2006 a 3,0 i 1,5 per 1.000 el 2013. Amb tot, el nombre de DDD es redueix en aquest període, però, per contra, continuen amb la medicació durant molt de temps. En el cas de Suècia, la meitat o més dels usuaris regulars prenen també medicació per al TDAH.⁶⁸ En el cas de Catalunya les dades sobre assegurats que reben dispensacions de melatonina com a fàrmac no mostren un gran increment en menors de 18 anys, tot i que possiblement el major consum es realitza com a suplement alimentari i és aquí on no hi ha dades precises.

Es comentava anteriorment que la major part d'estudis de la melatonina no eren comparatius amb altres hipnòtics inductors del son i eren de petita grandària de mostra i curt seguiment. Però això no vol dir que no hi hagi algun estudi amb un alt nombre de participants. És el cas d'un dels estudis promoguts per l'empresa Neurin Pharmaceuticals Ltd d'Israel i productora de Circadin®. Es tracta d'un estudi aleatoritzat i comparatiu amb 791 adults entre 18 i 80 anys amb insomni primari (criteris DSM-IV).⁶⁸ Després d'un període de rentatge de dues setmanes amb placebo, són aleatoritzats (1:1) a melatonina d'alliberament perllongat (2 mg una o dues hores abans d'anar a dormir) o placebo i durant tres setmanes. Posteriorment a aquest període, els que havien rebut placebo són aleatoritzats de la mateixa manera i durant vint-i-sis setmanes (en total seria melatonina 3: placebo 1), amb dues setmanes finals de suspensió per examinar els efectes de la supressió (escala Tyrer de supressió de benzodiazepines). Estaven exclosos els que prenién hipnòtics o psicòtrops en els tres mesos previs i els que associaven trastorns psiquiàtrics o altres problemes mèdics causants d'insomni (ex. apnea del son, trastorn circadiari del son).⁶⁹ L'aleatorització era estratificada segons centres, nivells de 6-sulfatoximelatonina (6-SMT) en orina (principal metabòlit d'excreció urinària de la melatonina amb nivells entre 8 i 56 µg/nit, però amb una àmplia variabilitat entre individus) i grup d'edat (<65/ >65). Els autors defineixen com a individus amb una excreció baixa de melatonina endògena aquells amb un valor urinari < 8 µg de 6-SMT a la nit.

Els resultats que s'examinen són la latència del son, el manteniment, temps total de son i altres variables relacionades amb el son i la seguretat (efectes adversos, analítica incloses determinacions hormonals, ECG) del medicament, mitjançant un diari que omplia el subjecte participant i qüestionaris específics i genèrics: *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI), el *World Health Organization-5 Well-being index* (WHO-5) i el *Clinical Global Impression Improvement-Severity of Illness Scale* (CGI-S).

Finalment en l'anàlisi per tractament s'inclouen 746 pacients pel que fa a l'efecte de la melatonina (373 en el grup melatonina i 373 en el grup placebo) i 789 pel que fa a la seguretat. D'excretors baixos de melatonina endògena n'hi ha 83% per grup i en el subgrup d'edat entre 65-80 anys (amb melatonina d'alliberació perllongada 137 i en el grup placebo

144). Aquesta distribució d'excretors baixos suposa el no assoliment del poder estadístic amb què s'havia calculat la grandària de mostra. La variable primària de resultat, la latència del son, després de tres setmanes de tractament no mostra diferències significatives entre grups en els excretors baixos entre 18 i 80 anys, però sí en els d'edat entre 65-80 anys (-15,6 min; IC 95% -25,3, -6,0; $p=0,002$). En aquest curt termini i en els excretors baixos entre 18 i 80 anys no hi ha diferències significatives en la majoria de les altres variables, però si presenten menys pertorbacions en el son (component 5 del PSQI) i millor qualitat de vida (WHO-5). En pacients d'edat entre 65-80 anys, el grup de melatonina mostra millores significatives en la latència del son, mesurada segons la qüestió 3 del PSQI (-13,7; IC 95% -23,5, -3,9; $p=0,006$), manteniment del son segons diari (-0,17; IC 95% -0,33, 0,0; $p=0,046$); hora d'anar al llit en relació a la mitjanit (-0,22; IC 95% -0,39, -0,05; $p=0,012$) i la qualitat del son mesurada segon la puntuació global PSQI (-0,64; IC 95% -1,25, -0,02; $p=0,042$). En el període d'extensió de vint-i-sis setmanes, els resultats afavoreixen també el grup experimental.⁶⁹

Pel que fa a la seguretat, 31 pacients van referir 42 efectes adversos greus durant l'estudi i 59 van abandonar el tractament a causa dels efectes adversos durant els 3 mesos d'estudi (9 =2% en grup melatonina i 8 =2% grup placebo) i 42 (30 = 5,6% grup melatonina i 12=6,8% grup placebo) en el període d'extensió. Els efectes adversos més freqüents, en el grup experimental i control i en els dos períodes d'estudi, van ser la nasofaringitis, l'artràlgia, diarrea, infeccions del tracte respiratori superior i inferior i el mal de cap. En canvi, les alteracions analítiques van ser menors sense mostrar tendència relacionada amb el tractament i sense diferències entre grups. En el període final de suspensió i mesurat segons l'escala de Tyrer no hi ha diferències entre grups en el nombre de subjectes que experimenten símptomes (28% en ambdós grups) i fins i tot els pacients en el grup placebo semblen presentar més símptomes.⁶⁹

Els autors conclouen que la determinació de la melatonina endògena no és predictiva de la resposta a la melatonina exògena i que sí que és efectiva en pacients ancians (65-80 anys) per a la millora en la latència del son que és de grau similar al que s'obté amb altres fàrmacs hipnòtics. No s'observen signes de tolerància ni de reducció d'efecte en el tractament durant un període més llarg. Reconeixen, tanmateix, la manca de paràmetres objectius (polisomnografia o actigrafia) en els trastorns del son i la seva millora, ja que totes les mesures en l'estudi són exclusivament subjectives.⁶⁹

CONCLUSIONS

Resulta paradoxal que per 0,05 mg en la dosi (fins i tot 0,02 mg), la melatonina passi de ser considerada un suplement alimentari, de venda lliure com a producte de parafarmàcia, a ser considerada un medicament que, en el cas d'Espanya, requereix prescripció tot i que no es finança públicament. No cal dir que ser un suplement alimentari o un medicament implica una desigual exigència pel que fa a la seva autorització de comercialització per part de les agències reguladores (de seguretat alimentària, de medicaments) a Europa. És conegut, en el cas dels suplementes, la variabilitat en la qualitat del producte, formulació, dosis i combinacions i això en part explica l'heterogeneïtat entre estudis observada en algunes metanàlisis.

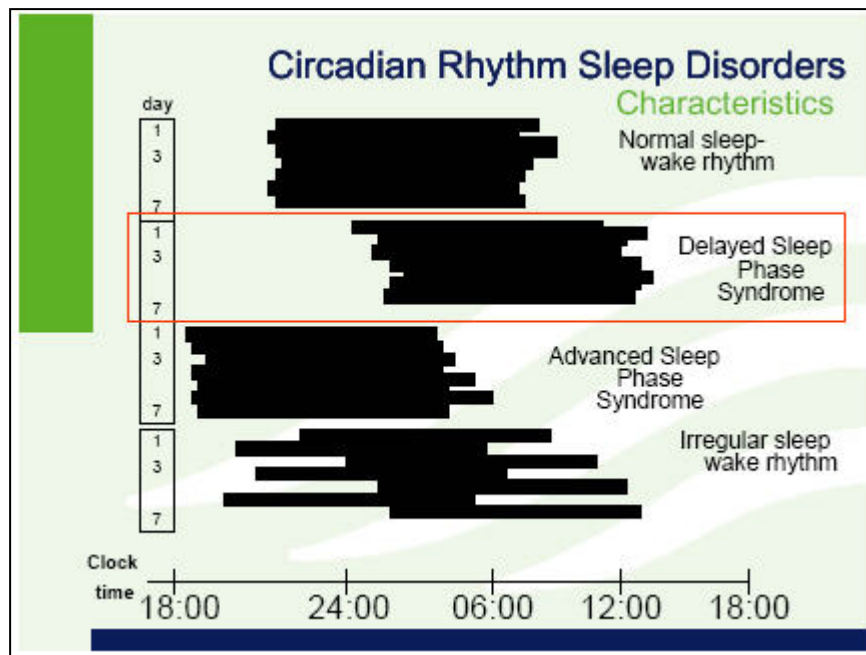
Com a medicament (2 mg d'alliberació retardada) està indicada en adults ≥ 55 anys amb insomni primari i per un màxim de tretze setmanes. Es coneix la menor secreció endògena de melatonina en els ancians, però fora d'aquest grup poblacional i contràriament a altres hormones i malgrat la variabilitat individual, no es pot dir que en els trastorns del son hi hagi un dèficit endogen d'aquesta neurohormona que requereixi un tractament substitutiu. L'EMA mateixa parla d'una petita grandària d'efecte en un grup petit de població adulta/anciana i ha exigit estudis fefaents en la població pediàtrica que estan en curs. En casos de trastorns circadianis del son com pot ser la síndrome de retard de fase, l'efecte de la melatonina s'ha mostrat superior i pot ser més per efecte d'ajust del rellotge biològic que per efecte hipnòtic.

Pot semblar que, quan han fracassat intervencions en la higiene del son i de tipus psicològic, la melatonina, que ha mostrat a curt termini un quocient benefici/risc força més favorable en comparació amb altres hipnòtics i sedants, podria ser d'utilitat en nens amb trastorns tipus TEA o TDAH, però no seria aconsellable una durada superior a la dels adults i, com s'ha dit, amb la dosi mínima que resulti efectiva i sent avaluat el tractament al cap de tres setmanes. L'evidència no és del tot concloent i s'han de veure els estudis en curs en aquesta població pediàtrica.

Calen assaigs clínics comparatius i aleatoritzats de caràcter pragmàtic amb una major grandària de mostra i més llarg seguiment, així com estudis d'efectivitat comparada entre hipnòtics.

ANNEXOS

Annex 1: Trastorns del ritme circadiari del son



Font: <http://www.melatonincheck.nl/background.asp>

Annex 2. Productes de parafarmàcia que contenen melatonina

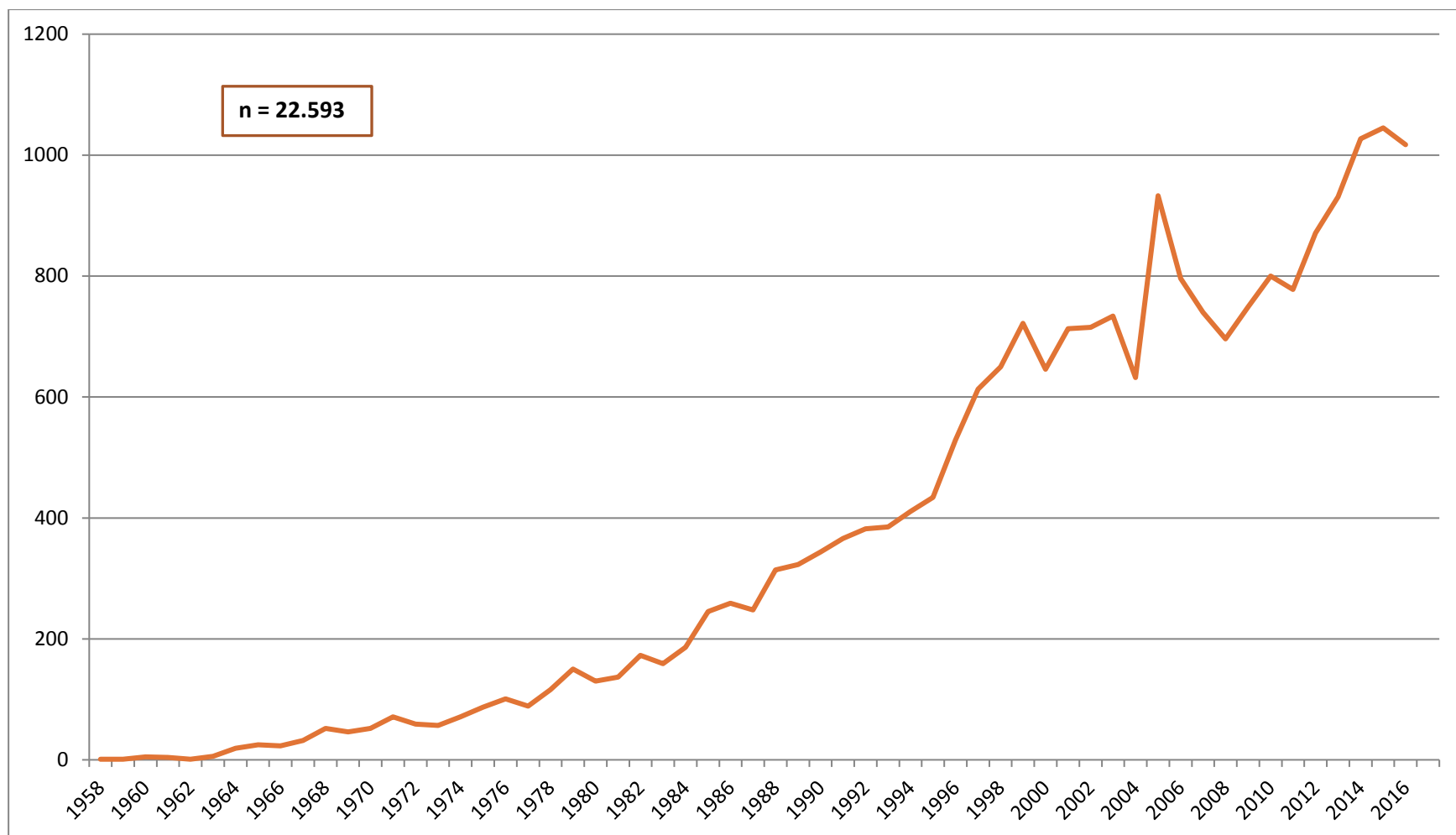
Classe	Codi	Nom	Laboratori
Producte de parafarmàcia	1849274	ACOFARVITAL SUEÑO - (30 COMP.)	ACOFARMA
Producte de parafarmàcia	1765512	ACUOK - (30 CÁPSULAS)	BIOKSAN PHARMA
Producte de parafarmàcia	1814036	ANGELICALM CAPSULAS - (1.95 MG 30 CÁPSULAS)	THERAFARMA SPAIN
Producte de parafarmàcia	1814050	ANGELICALM SPRAY - (1.95 MG 30 ML)	THERAFARMA SPAIN
Producte de parafarmàcia	1603647	AQUILEA MELATONINA - (1 MG 30 COMP.)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1606709	AQUILEA MELATONINA - (1.95 30 COMP.)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1668660	AQUILEA MELATONINA - (1.95 MG 60 COMP.)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1716347	AQUILEA SUEÑO - (1.95 MG 15 COMPRIMIDOS)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1713865	AQUILEA SUEÑO - (1.95 MG 30 COMPRIMIDOS)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1787736	AQUILEA SUEÑO - (1.95 MG 60 COMPRIMIDOS)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1711441	AQUILEA SUEÑO GOTAS - (20 ML)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1779663	AQUILEA SUEÑO INSTANT - (1.95 MG 25 SOBRES)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1661494	AUDIOVIT - (30 CÁPS.)	SALVAT
Producte de parafarmàcia	1836519	BUENAS NOCHES - (1 MG 30 COMP.)	ELADIET
Producte de parafarmàcia	1835352	CARE KUPS DULCES SUEÑOS - (1.5MG 14 CÁPS.)	MYCOPHARMA
Producte de parafarmàcia	1659316	CELAVISTA MELATONINA - (1 MG 30 COMP.)	CN GOYA
Producte de parafarmàcia	1860354	CHRONOBIANE INSTANTANEO - (20 ML)	PILEJE SLU
Producte de parafarmàcia	1860361	CHRONOBIANE LP - (1 MG 60 COMP.)	PILEJE SLU
Producte de parafarmàcia	1686312	CHRONOBIANE MELATONINA - (1 MG 30 COMP.)	PILEJE SLU
Producte de parafarmàcia	1630995	CIRCALIFE COMPRIMIDOS - (30 COMP.)	OPKO HEALTH SPAIN
Producte de parafarmàcia	1835659	CRONO ESTRÉS DE LA VIDA - (15 CÁPS.)	LAB PRONUTRI
Producte de parafarmàcia	1771995	DORMIBIEN - (30 CÁPS.)	COMERCIAL NATURAL Y DCHO
Producte de parafarmàcia	1792624	DORMIRAX FORTE MELATONINA LÁMINA BUCODISPERSABLE - (1.90 MG 30 LÁMINAS)	TEVA PHARMA
Producte de parafarmàcia	1792631	DORMIRAX FORTE MELATONINA LÁMINA BUCODISPERSABLE - (1.90 MG 60 LÁMINAS)	TEVA PHARMA
Producte de parafarmàcia	1716163	DORMIRAX MELATONINA LÁMINA BUCODISPERSABLE - (1 MG 30 LÁMINAS)	TEVA PHARMA
Producte de parafarmàcia	1693471	DORMITAL MELATONINA - (30 CÁPS.)	IONFARMA
Producte de parafarmàcia	1810663	DUERME BIEN - (0.75 MG 60 COMP.)	FERSA IBERICA
Producte de parafarmàcia	1704856	EOPHY SLEEP FORMULA - (14 DOSIS)	BIORGANIC PH
Producte de parafarmàcia	1731807	EPAPLUS MELATONINA - (1 MG 30 CÁPS.)	PEROXFARMA

Classe	Codi	Nom	Laboratori
Producte de parafarmàcia	1814562	EPAPLUS MELATONINA C/ TRIPTOFANO - (1.98 MG 60 COMPRIMIDOS)	PEROXFARMA
Producte de parafarmàcia	1731784	EPAPLUS MELATONINA FORTE - (1.98 MG 60 CÁPS.)	PEROXFARMA
Producte de parafarmàcia	1733382	EPAPLUS MELATONINA FORTE+ C/ TRIPTOFANO - (1.98 MG 60 CÁPS.)	PEROXFARMA
Producte de parafarmàcia	1824677	INTERAPOTHEK IA V+M - (1 MG 30 CÁPS.)	INTERAPOTHEK
Producte de parafarmàcia	1605382	KEY MELATONIN LIGHT - (60 COMP.)	CLAVIS
Producte de parafarmàcia	1701657	MELADISPERT COMP RECUBIERTOS - (1 MG 60 COMP.)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1779670	MELADISPERT DORMIR & EN FORMA COMP - (1.95 MG 30 COMP.)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1731517	MELADISPERT FORTE COMP RECUBIERTOS - (1.90 MG 60 COMP.)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1821171	MELADISPERT NOCHE RAPID - (1.90 MG 20 COMP.)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1858894	MELADISPERT NOCHE TOTAL - (30 CÁPS.)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1734532	MELADISPERT SOLUCION MELATONINA - (1 MG 30 ML)	VEMEDIA PH.
Producte de parafarmàcia	1833679	MELADORMINA - (1 MG 30 CÁPS.)	YNSADIET
Producte de parafarmàcia	1636126	MELAMEMORY - (30 COMP.)	TEGOR
Producte de parafarmàcia	1727459	MELATINA GOTAS - (30 ML)	LAVIGOR 7000
Producte de parafarmàcia	1809001	MELATOMIDINA COMP LIBERACION PROLONGADA - (1.85 30 COMP.)	ESTEVE
Producte de parafarmàcia	1639264	MELATON - (1.95 MG 60 COMP.)	MEDIZIN FARMA
Producte de parafarmàcia	1639257	MELATON PLUS - (60 COMP.)	MEDIZIN FARMA
Producte de parafarmàcia	1608000	MELATONBEST - (30 COMP.)	HERBOFARM
Producte de parafarmàcia	1607997	MELATONBEST - (30 ML GOTAS)	HERBOFARM
Producte de parafarmàcia	1636140	MELATONIN COMPLEX NEO - (15 CÁPS.)	NEOVITAL HEALTH, S.L.
Producte de parafarmàcia	1783660	MELATONIN FAST - (1 MG 30 STRIPS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1849342	MELATONIN JUNIOR GOTAS - (1 MG 40 ML)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1602565	MELATONIN PURA - (1 MG 120 TABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1624093	MELATONIN PURA - (1 MG 30 MICROTABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1748256	MELATONIN PURA - (1 MG 60 MICROTABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1800510	MELATONIN PURA - (1.9 MG 30 MICROTABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1602558	MELATONIN PURA - (1.9 MG 60 TABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1731838	MELATONIN PURA ACTIV - (1 MG 30 TABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1624086	MELATONIN PURA FAST - (1 MG 24 STRIPS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1624079	MELATONIN PURA GOTAS - (1 MG 50 ML)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1748263	MELATONIN PURA GOTAS - (1.90 MG 50 ML)	TREPAT-DIET

Classe	Codi	Nom	Laboratori
Producte de parafarmàcia	1602541	MELATONIN PURA GOTAS CON ERBE NOTTE- (1 MG 50 ML)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1748270	MELATONIN PURA GOTAS CON ERBE NOTTE - (1.90 MG 50 ML)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1770561	MELATONIN RETARD TAB - (1.90 MG 60 TABLETAS)	TREPAT-DIET
Producte de parafarmàcia	1779304	MELATONINA - (1 MG 24 STRIPS)	INNOLAB
Producte de parafarmàcia	1859310	MELATONINA - (1 MG 60 CÁPS.)	DRASANVI
Producte de parafarmàcia	1779298	MELATONINA - (1 MG 60 CÁPSULAS)	INNOLAB
Producte de parafarmàcia	1717641	MELATONINA - (1.90 MG 60 CÁPS.)	DRASANVI
Producte de parafarmàcia	1744494	MELATONINA 1.8 - (1.80 MG 60 CÁPSULAS)	COMPAGNIE FARM DISFARNA
Producte de parafarmàcia	1732637	MELATONINA 1.9 - (1.90 MG 72 COMP.)	CASA SANTIVERI
Producte de parafarmàcia	1831149	MELATONINA 100% PURA - (1 MG 90 COMP.)	SORIA NATURAL
Producte de parafarmàcia	1705785	MELATONINA ANIN - (1 MG 60 COMP.)	ANOTACIONES FCAS
Producte de parafarmàcia	1711212	MELATONINA BENSANA - (45 COMP.)	BOTANICA NUT
Producte de parafarmàcia	1649508	MELATONINA ELADIET - (30 COMP.)	ELADIET
Producte de parafarmàcia	1758941	MELATONINA NEO SPRAY - (25 ML)	NEOVITAL HEALTH, S.L.
Producte de parafarmàcia	1620620	MELATONINA PURE+ - (60 CÁPS.)	YNSADIET
Producte de parafarmàcia	1731722	MELATONINA RF 0.9 - (0.9 MG 30 CÁPS.)	LAB RUEDA FARMA
Producte de parafarmàcia	1752680	MELATONINA RF GOTAS - (30 ML)	LAB RUEDA FARMA
Producte de parafarmàcia	1700582	MELATONYL - (1 MG 30 COMP.)	ARKOPHARMA LABORATORIOS
Producte de parafarmàcia	1519290	MELATONYL - (30 CÁPS.)	ARKOPHARMA LABORATORIOS
Producte de parafarmàcia	1704917	MELATOZINC - (1 MG 120 CÁPS.)	VIÑAS
Producte de parafarmàcia	1693389	MELATOZINC - (1 MG 30 CÁPS.)	VIÑAS
Producte de parafarmàcia	1704900	MELATOZINC - (1 MG 60 CÁPS.)	VIÑAS
Producte de parafarmàcia	1700988	NORMOVITAL MELATONINA - (1 MG 60 COMP.)	NORMON
Producte de parafarmàcia	1655943	NORMOVITAL MELATONINA - (1.75 MG 30 COMP.)	NORMON
Producte de parafarmàcia	1659477	NS MELATONINA - (1.95 MG 30 COMP. MASTICABLES)	CINFA
Producte de parafarmàcia	1849243	NS SOÑABEN BI-EFFECT 1,85 MG MELATONINA- (15 COMP.)	CINFA
Producte de parafarmàcia	1849250	NS SOÑABEN BI-EFFECT 1,85 MG MELATONINA- (30 COMP.)	CINFA
Producte de parafarmàcia	1720146	RELAFIT MS MELATONINA COMPLEX - (30 CÁPS.)	MORALES SOLER
Producte de parafarmàcia	1720160	RELAFIT MS MELATONINA PURA - (1 MG 60 COMP.)	MORALES SOLER
Producte de parafarmàcia	1683922	ROHA MELATONINA - (30 CAPS.)	DIAFARM
Producte de parafarmàcia	1675484	RS MELATONINA DISPERSIÓN ORAL - (1 MG 30 SOBRES)	RUBIO

Classe	Codi	Nom	Laboratori
Producte de parafarmàcia	1746795	RS MELATONINA KIDS DISPERSIÓN ORAL-(1 MG 30 SOBRES)	RUBIO
Producte de parafarmàcia	1709967	SAFRANINA - (30 COMPRIMIDOS)	PHIDINUT
Producte de parafarmàcia	1829511	SALUDBOX MORPHEO COMPRIMIDOS MASTICABLES - (1 MG 30 COMP.)	DIFEFAC PHARMA SL
Producte de parafarmàcia	1720177	SEIDIVID - (30 SOBRES)	SEID
Producte de parafarmàcia	1861337	SEIDIVID PLUS - (15 SOBRES)	SEID
Producte de parafarmàcia	1609380	SERENOTTE COMP. MASTICABLES MELATONINA-(60 COMP.)	SM IMP
Producte de parafarmàcia	1604309	SERENOTTE GOTAS MELATONINA - (50 ML)	SM IMP
Producte de parafarmàcia	1826039	SLEEPEEL - (1 MG 30 COMP.)	HEEL ESPAÑA
Producte de parafarmàcia	1842749	SOMNIO FLASH 1.8 - (1,8 MG 60 COMP.)	NUTRITION & SANTE
Producte de parafarmàcia	1641717	SOMNIO FLASH COMP - (1 MG 30 COMP.)	NUTRITION & SANTE
Producte de parafarmàcia	1777508	SOMNOLIN MELATONINA + MENTA - (1.9 MG 30 LÁMINAS BUCODISPERSABLES)	KERN PHARMA
Producte de parafarmàcia	1661500	SUAVIDOR MELATONINA - (1 MG 30 COMP.)	URGO
Producte de parafarmàcia	1765703	THERANAX SPRAY - (1.9 MG 30 ML)	THERAFARMA SPAIN
Producte de parafarmàcia	1864017	TINNOTIX - (30 COMP.)	M4 PHARMA
Producte de parafarmàcia	1616159	TOTAL MELATONIN - (1 MG 180 COMP.)	PEGASO SALUD
Producte de parafarmàcia	1824486	TOTAL RELAX TILDORM - (240 ML)	SAKAI LAB
Producte de parafarmàcia	1846792	TRANQUINATUR SUEÑO EL NATURALISTA - (48 CÁPS.)	EL NATURALISTA
Producte de parafarmàcia	1867827	TRIPTOFANO CON MELATONINA + MAGNESIO Y VIT B6 - (60 COMP.)	DISTRIBUCIONES FELIU
Producte de parafarmàcia	1818652	UMORAL - (20 COMP.)	URIACH AQUILEA OTC
Producte de parafarmàcia	1756824	VIDORMEL MELATONINA - (1 MG 30 COMP. BUCOD.)	NEW PHARMA SERVICES
Producte de parafarmàcia	1756831	VIDORMEL MELATONINA - (1 MG 60 COMP. BUCOD.)	NEW PHARMA SERVICES
Producte de parafarmàcia	1683670	VITAMIN-T MELATONINA - (1 MG 30 CÁPS.)	RECUPERAT-ION
Producte de parafarmàcia	1716446	VITAMIN-T SUEÑO - (1.9 MG 30 CÁPS.)	RECUPERAT-ION

Annex 3. Publicacions científiques al PubMed/MEDLINE referides a la melatonina (1958-2016)



Annex 4. Metanàlisis/revisions sistemàtiques dels efectes de la melatonina exògena

1r autor Any publicació	Període	Nombre estudis	Qualitat	Nombre casos	Comentaris
Buscemi N, 2005	1999-2003	14 per eficàcia 10 per seguretat	Escala Jadad Llista Downs i Black	218 experimental 207 placebo	Trastorns del son primaris
Brzezinski A, 2005	1980-2003	17 estudis	No consta	284 individus	Tota mena de trastorns i amb mesures subjectives i objectives
Van Geijlswijk	1990-2009	5 adults 4 nens	Escala Jadad Llista Downs i Black	91 adults 226 nens	Trastorn de fase de son retardada
Ferracioli-Oda E, 2013	Fins març 2012	19		1.683 subjectes	Trastorns del son primaris
Lira J, 2006	Fins setembre 2013	9	Cochrane risk of bias	251 participants	Trastorns per canvi de torn. Col·laboració Cochrane
Winkler A, 2014	Fins abril 2013	1	Escala Jadad	20 experimental 20 placebo	Insomni primari i estudis amb polisomnografia
Vural EMS, 2014	1980-2013	16	No consta	Més de 188	Optimització dosi melatonina com suplement
Costello RB, 2014	Fins octubre 2012	35	SIGN i GRADE	2.356	Melatonina per a un son saludable. Estudis en canvi de torn, <i>jet lag</i> i voluntaris sans
Auld F, 2017	1990-2015	12	Escala Jadad	1.510 subjectes	Insomni primari, síndrome de fase de son retardada i cecs i trastorn conductual REM
Buscemi N, 2006	Fins juliol 2003	12 trastorn secundari 13 restricció son	Escala Jadad Llista Downs i Black	279 individus	Insomni secundari
Braam W, 2009	1990-juliol 2008	9	Llista Downs i Black	183 persones	Trastorns del son i discapacitat intel·lectual
Rossignol D, 2011	Fins octubre 2010	5	Llista Downs i Black	57 amb TEA	Trastorn espectre autista
Guénolé F, 2011	Fins novembre 2010	12	No consta	Casos=4 Retrospectiu=122 Estudi obert=44 ACCA=49	Trastorn espectre autista
Hollway JA, 2011	1975-2009	13	Segons disseny	424 infants i adolescents	Trastorn del son i trastorn del desenvolupament
Wright A, 2015	1999-2013	6	Cochrane risk of bias	332	Melatonina en la discontinuació benzodiazepines
Culpepper L, 2015	2002- 2014	8	No consta	1.364	Tractaments d'accés lliure en trastorns del son
Xu J, 2015	Fins desembre 2013	7	Cochrane risk of biaix	520 pacients	Trastorns del son i de la cognició/demència
Wilt T, 2015	2014-2015	1	Risc de biaixos	534 melatonina 177 placebo	Melatonina i agonistes de la melatonina
McCleery J, 2016	Fins març 2016	4 (2 apropiats)	Cochrane risk of biaix	222	Fàrmacs per trastorn del son en demències
Zhang W, 2016	Fins juliol 2015	6 malaltia Alzheimer 1 Parkinson	Cochrane risk of biaix	197 Alzheimer 18 Parkinson	Trastorns del son i malalties neurodegeneratives
Cuomo BM, 2017	Fins maig 2014	3 revisions	AMSTAR checklist	Uns 783	Trastorn del son en TEA. Metasíntesi

Annex 5. Fàrmacs N05C hipnòtics i sedants

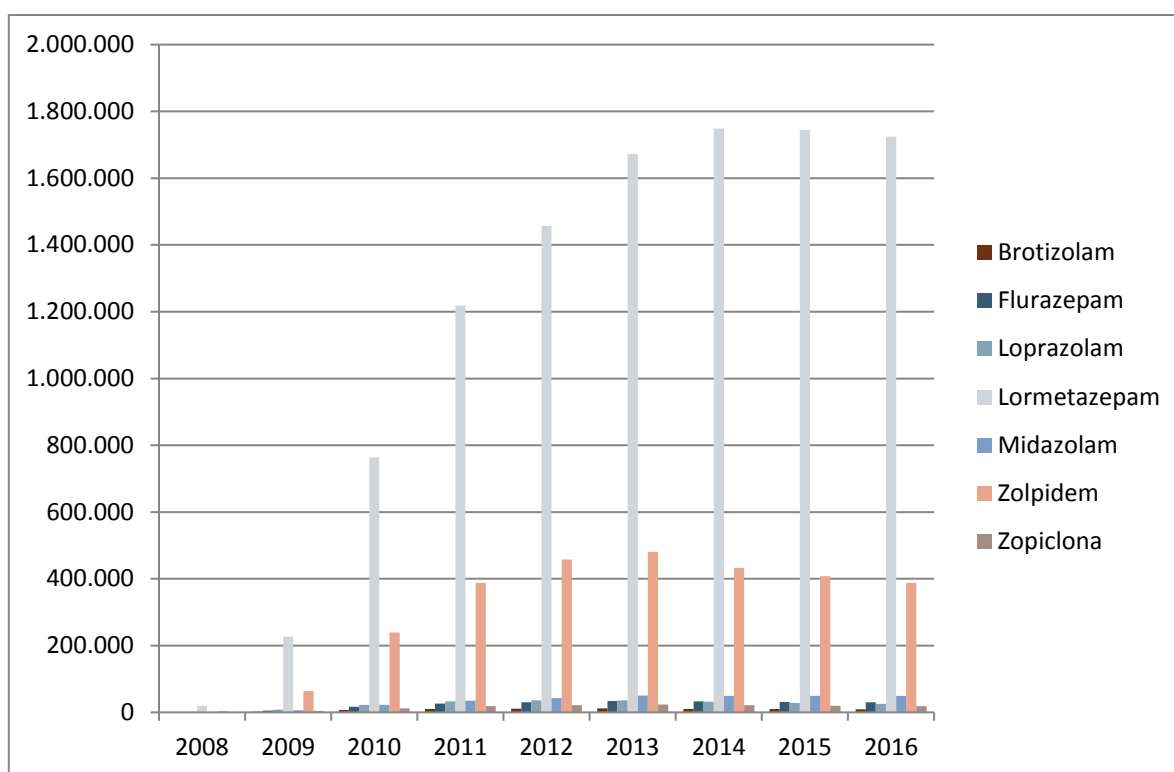
N NERVOUS SYSTEM N05 PSYCHOLEPTICS N05C HYPNOTICS AND SEDATIVES N05CD Benzodiazepine derivatives			
ATC code	Name	DDD	U
N05CD01	Flurazepam	30	mg
N05CD02	Nitrazepam	5	mg
N05CD03	Flunitrazepam	1	mg
		1	mg
N05CD04	Estazolam	3	mg
N05CD05	Triazolam	0,25	mg
		0,2	mg
N05CD06	Lormetazepam	1	mg
N05CD07	Temazepam	20	mg
N05CD08	Midazolam	15	mg
		15	mg
N05CD09	Brotizolam	0,25	mg
N05CD10	Quazepam	15	mg
N05CD11	Loprazolam	1	mg
N05CD12	Doxefazepam		
N05CD13	Cinolazepam		
N05CF Benzodiazepine related drugs			
N05CF01	Zopiclone	7,5	mg
N05CF02	Zolpidem	10	mg
N05CF03	Zaleplon	10	mg
N05CF04	Eszopiclone		
N05CH Melatonin receptor agonists			
N05CH01	Melatonin	2	mg
N05CH02	Ramelteon		
N05CH03	Tasimelteon		

Annex 6. Consum de fàrmacs hipnòtics i sedants

La taula següent presenta la dispensació de receptes dels hipnòtics i sedants (N05C) de major consum en el període 2008-2016. Es pot veure, a part d'una més que probable millora en el registre entre 2008-2009, un important increment en tots els fàrmacs, més marcat en el cas del lormetazepam (derivat benzodiazepina) i zolpidem (fàrmacs relacionats amb la benzodiazepina, fàrmacs Z):

ATC	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Brotizolam	132	2.419	7.167	10.258	11.378	11.551	10.121	9.612	8.749
Flurazepam	452	4.784	17.095	26.022	29.687	33.821	32.535	31.168	30.277
Loprazolam	1.001	7.824	22.905	33.158	35.898	35.503	31.896	28.641	25.726
Lormetazepam	19.201	226.457	763.430	1.217.931	1.457.007	1.672.930	1.748.767	1.744.985	1.724.497
Midazolam	449	6.284	22.092	34.720	42.765	49.986	49.526	49.543	48.890
Zolpidem	4.549	63.871	238.967	388.036	457.694	480.758	432.668	408.342	387.588
Zopiclona	478	3.897	11.815	18.468	21.679	23.101	21.247	19.837	18.877

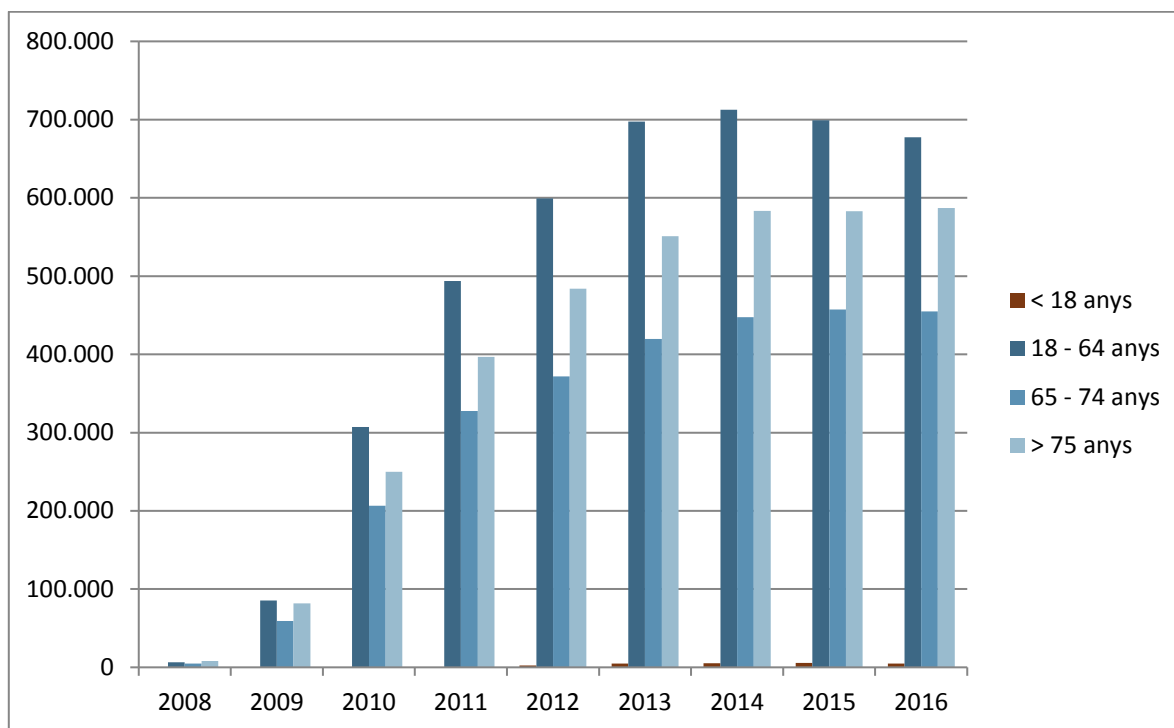
Gràficament es pot veure de la manera següent. És a partir del 2013 que el consum s'estabilitza amb una petita tendència a la seva disminució en els darrers dos anys:



Si es mira el nombre de receptes dispensades en els fàrmacs hipnòtics i sedants de major consum i per grups d'edat, les dades i els gràfics es presenten seguidament:

Nombre de receptes dispensades per grup d'edat per al fàrmac Lormetazepam

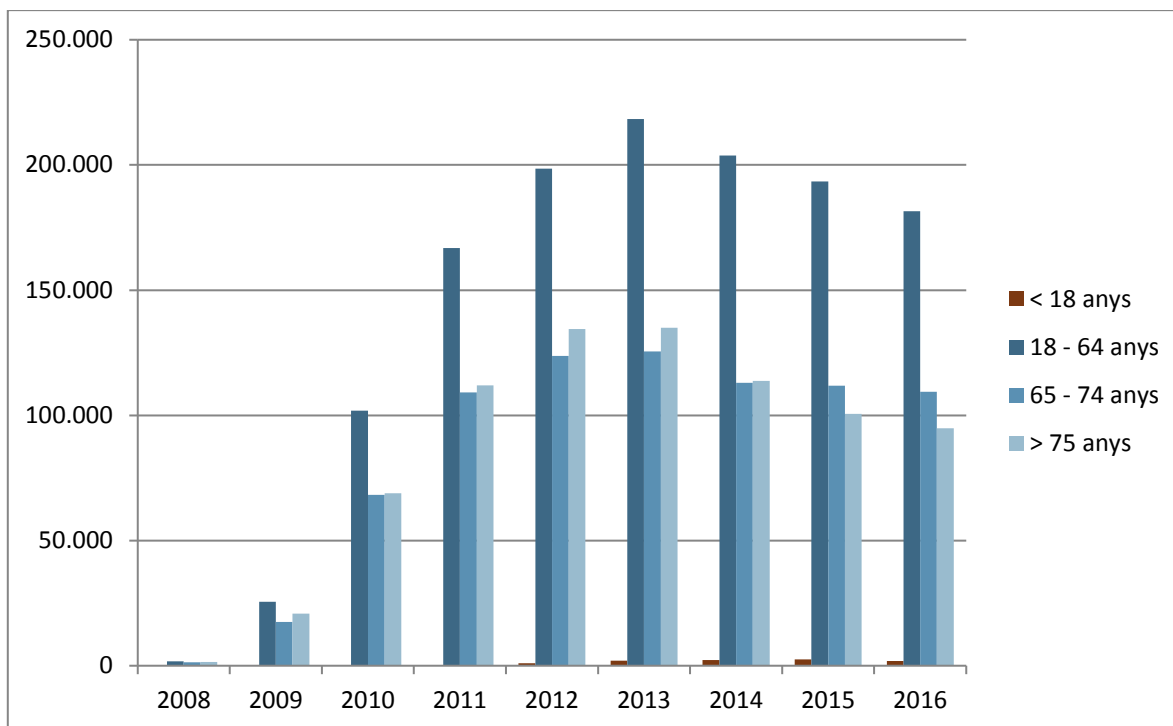
Grup edat	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
< 18 anys	2	42	126	207	2.459	4.930	5.324	5.732	4.894
18 - 64 anys	6.415	85.330	307.099	493.532	599.121	697.305	712.653	699.208	677.582
65 - 74 anys	4.621	59.153	206.455	327.606	371.658	419.773	447.493	457.203	455.029
> 75 anys	8.163	81.932	249.737	396.576	483.742	550.890	583.284	582.834	586.992



Es pot veure que la dispensació més gran es dona en el grup entre 18-64 anys i en més grans de 75 anys, sent el tercer grup el de 65 a 74 anys. És en aquest grup de més grans de 65 anys on hi ha una dispensació molt estable en els darrers anys:

Nombre de receptes dispensades per grup d'edat per al fàrmac Zolpidem

Grup edat	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
< 18 anys		2	32	84	964	1.991	2.288	2.518	1.844
18 - 64 anys	1.744	25.581	101.863	166.862	198.497	218.339	203.700	193.389	181.559
65 - 74 anys	1.319	17.464	68.252	109.163	123.781	125.483	112.954	111.789	109.357
> 75 anys	1.486	20.824	68.817	111.925	134.444	134.935	113.724	100.646	94.828

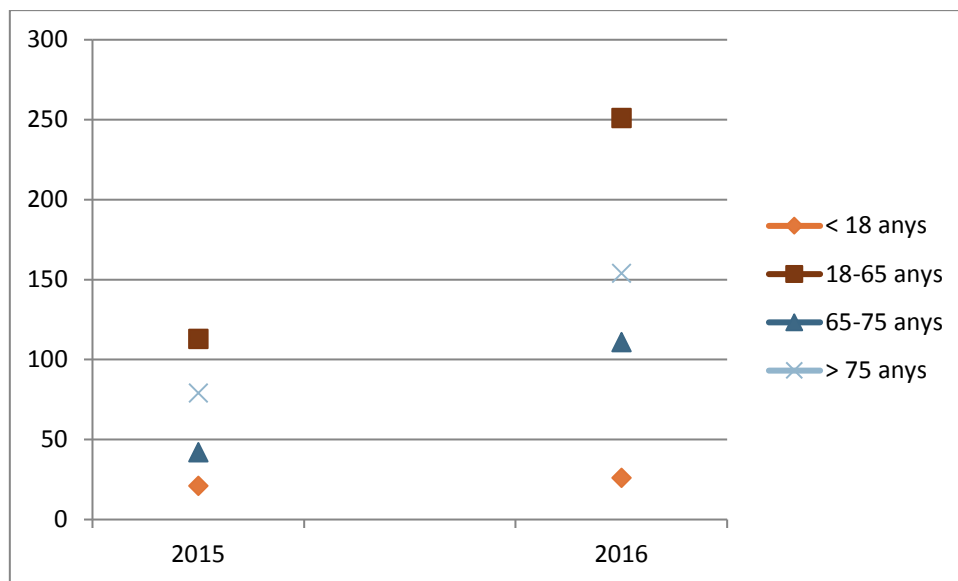


Com en el cas del lormetazepan, la dispensació més gran del zolpidem està en les persones entre 18 i 64 anys, seguit dels més grans d'aquesta edat on hi ha una tendència a la baixa en els més grans de 65 anys.

Pel que fa a la melatonina com a fàrmac, que recordem, sols hi ha un producte (Circadin®) que la seva dispensació requereix prescripció, però que no està inclòs dins el finançament públic. Les dades no es poden assegurar com a completes i sols s'ha disposat de dades de 2015-2016:

			2014		2015		2016	
ID ATC	(HIS) Subgrup 7 (ATC)	Indicador dispensació finançada	Nombre de receptes dispensades	Receptes per assegurats dispensats	Nombre de receptes dispensades	Receptes per assegurats dispensats	Nombre de receptes dispensades	Receptes per assegurats dispensats
N05CH01	Melatonina	NO	-	-	88	68	189	148

Amb números tan petits és difícil extreure conclusions, però pot servir d'imatge el grup d'edat de les persones assegurades a qui s'ha dispensat melatonina. Es pot veure com d'un any a l'altre es dupliquen els consumidors entre 18 i 65 anys, com també passa en les persones de grups d'edat superiors. Molt menor és l'increment en menors de 18 anys que passa de 21 a 26 persones.



ABREVIACIONS

AEMPS = Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AEP = Asociación Española de Pediatría
ATC = Anatomical Therapeutic Chemical classification of drugs
AQuAS = Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries
BRICS = Brazil, *Russia*, *India*, China and South Africa
CCAA = Comunitats autònomes
CPG = Clinical practice guidelines
DL50 = Dosis letal capaç de matar la meitat dels animals d'experimentació
DLMO = Dim light melatonin onset
DSM-IV-TR = Diagnostic and statistical manual of mental disorders - version IV-Text revised
DSM-V = Diagnostic and statistical manual of mental disorders - version V
ECG = Electrocardiografia
EEG = Electroencefalografia
EMA = European Medicines Agency (Agència Europea de medicaments)
EMG = Electromiografia
EUA = Estats Units d'Amèrica
GPC = Guies de pràctica clínica
HAS = Haute Autorité de Santé (France)
IC = Interval de confiança
ICD-10 = International Classification of Disease- 10 version
ICSD-II = International Classification of Sleep Disorders – II version
ISI = Insomnia Severity Index
LSEQ = Leeds Sleep Evaluation Questionnaire
MA = Metanàlisi
MD = Mean difference
NICE= National Institute for Health and Care Excellence
OMS = Organización Mundial de la Salud
OR = Odds ratio
PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index
RD = Risk Difference
REM = Rapid eye movement
SES = Sociedad Española del Sueño
SEPEAP = Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDAH= Trastorn dèficit d'atenció i hiperactivitat
TEA = Trastorn de l'espectre autista
UE = Unió Europea
WHO = World Health Organization
WMD = Weighted mean difference

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; 2015.
- ² Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacology*. 2010;24:1577-600.
- ³ Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. Committee for medicinal products for humans use. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 17 February 2011.
- ⁴ Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clinical Sleep Med*. 2017;13:307-49.
- ⁵ Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Res Devel Disab*. 2011;32:939-62.
- ⁶ Aprendiendo a conocer y manejar el insomnio. Información para el paciente. Guía de Práctica Clínica (GPC) sobre Insomnio en Atención Primaria, elaborada en el marco del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1
- ⁷ Medalie L, Cifu AS. Management of chronic insomnia disorder in adults. *JAMA*. 2017;317:762-3.
- ⁸ Dim Light Melatonin Onset (DLMO). Ede (Netherlands): Ziekenhuis Gelderse Vallei. Disponible a: www.melatonincheck.nl. [consultat setembre 2017].
- ⁹ Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SA, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3:6-19.
- ¹⁰ Melatonina. Butlletí d'Informació Terapèutica. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya 2013;24(7):40-2.
- ¹¹ Van Geijswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1605-14.
- ¹² Muñoz A. Melatonina, su uso en pediatría. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2(Suppl):63-5.
- ¹³ Rivara S, Pala D, Bedini A, Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012-2014). *Expert Opin Ther Patents*. 2015;25:425-41.
- ¹⁴ Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:2997-3025.
- ¹⁵ Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. *Curr Med Chem*. 2010;17:2070-95.
- ¹⁶ Reitel RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology*. 2014;29:325-33.

- ¹⁷ Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AECOSAN). Preguntas frecuentes (FAQ). ¿Se puede utilizar la melatonina en los complementos alimenticios?. Madrid: AECOSAN. Ministerio de Sanidad, Igualdad y Servicios Sociales. Fecha de publicación 5/7/2016. [consultat setembre 2017]. Disponible a: www.aecosan.msssi.gob.es
- ¹⁸ Meltzer LJ, Plautcan MR, Thomas JH, Mindell JA. Sleep problems and sleep disorders in pediatric primary care: treatment recommendations, persistence, and health care utilization. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:421-26.
- ¹⁹ Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig*. 2016;36:169-75.
- ²⁰ Álamo C. Enfoque terapéutico del insomnio: tratamiento farmacológico. En: Pautas de actuación y seguimiento. Insomnio. Madrid: Consejo general de Colegios Oficiales de Médicos de España; 2016. [consultat juliol 2017]. Disponible a: www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf
- ²¹ Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatric Neurology*. 2015;19:122-33.
- ²² Wurtman R. Physiology and available preparations of melatonin. UpToDate®. Last updated: Apr 17, 2017. [consultat juliol 2017]. Disponible a: www.uptodate.com
- ²³ Grjón J. Melatonina para los trastornos del sueño. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Pamplona: Servicio Navarro de Salud; 2014;22(1).
- ²⁴ EPAR summary for the public: Circadin melatonin. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 2010. [consultat juliol 2017]. Disponible a: www.ema.europa.eu
- ²⁵ Assessment report for Circadin. Committee of Human Medical Products. European Medicines Agency; 2007
- ²⁶ Opinion of the paediatric committee on the refusal of a product-specific waiver. Pre-authorisation Evaluation of Medicine for Human Use. London (United Kingdom): European Medicines Agency; 2009. [consultat juliol 2017]. Disponible a: www.ema.europa.eu
- ²⁷ Decision on the application for modification of an agreed paediatric investigation plan. EMEA-000440-PIP02-11-M05. London (United Kingdom): European Medicines Agency; April 2017. [consultat juliol 2017]. Disponible a: www.ema.europa.eu
- ²⁸ Circadin 2 mg prolonged-release tablet. Transparency Committee. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS). December 2008.
- ²⁹ Australian Public Assessment Report for Melatonin. Therapeutic Goods Administration. Woden (Australia): Department of Health and Ageing. Australian Government; January 2011.
- ³⁰ Cerezo AB, Leal A, Álvarez-Fernández A, Hornedo-Ortega R, Troncoso AM, García-Parrilla MC. Quality control and determination of melatonin in food supplements. *J Foods Compost Anal*. 2016;45:80-6.
- ³¹ Productos de evaluación o evaluados por el grupo técnico de trabajo sobre productos milagro. Pamplona: Colegio Oficial de Farmacéuticos y Colegio Oficial de Médicos de Navarra; 2011.
- ³² Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005;20:1151-8.
- ³³ Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005;9:41-50.

- ³⁴ Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE*. 2013;8(5): e63773.
- ³⁵ Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database System Rev*. 2014;(8). Art. No.: CD009776.
- ³⁶ Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014;28:799-816.
- ³⁷ Vural EMS, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*. 2014;31:441-51.
- ³⁸ Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 2014;13:1006.
- ³⁹ Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10-22.
- ⁴⁰ Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Develop Med Child Neurol*. 2004;46:771-5.
- ⁴¹ Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006;332:385.
- ⁴² Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, van Geijlswijk IM, Curfs LMG. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Develop Med Child Neurol*. 2009;51:340-9.
- ⁴³ Rossignol D, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Develop Med Child Neurol*. 2011;53:783-92.
- ⁴⁴ Turk J. Melatonin supplementation for severe and intractable sleep disturbance in young people with genetically determined developmental disabilities: short review and commentary. *J Med Gen*. 2003;40:793-6.
- ⁴⁵ Schwichtenberg AJ, Malow BA. Melatonin treatment in children with developmental disabilities. *Sleep Med Clin*. 2015;10:181-7.
- ⁴⁶ Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C, et al. The effect of melatonin on benzodiazepine discontinuation and sleep quality in adults attempting to discontinue benzodiazepines: a systematic review and meta-analysis. *Drugs aging*. 2015;32:1009-18.
- ⁴⁷ Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-counter agents for the treatment of occasional disturbed sleep or transient insomnia: a systematic review of efficacy and safety. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6): 10.4088/PCC.15r01798
- ⁴⁸ Xu J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2015;30:439-447.
- ⁴⁹ McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub3.

- ⁵⁰ Zhang E, Chen XY, Su SW, Jia QZ, Ding T, Zhu ZN, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2016;37:57-65.
- ⁵¹ Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S, et al. Management of insomnia disorder. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Dec 2015. Report No.: 15(16)-EHC027-EF
- ⁵² Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of sleep-based interventions for children with autism spectrum disorder: a meta-synthesis. *Pharmacotherapy.* 2017;37:555-78.
- ⁵³ Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-1.
- ⁵⁴ Guideline for adult primary insomnia. Edmonton, Alberta (Canada): Toward Optimized Practice (TOP) Program. Revised February 2010.
- ⁵⁵ Ribeiro L, Cardoso R, Caixeta E, Araujo J, Bacellar A, Poyares D, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;66:666-75.
- ⁵⁶ Guarnieri B, Musicco M, Caffarra P, Adorni F, Appollonio I, Arnaldi D, et al. Recommendations of the Sleep Study Group of the Italian Dementia Research Association (SINDem) on clinical assessment and management of sleep disorders in individuals with mild cognitive impairment and dementia: a clinical review. *Neurol Sci.* 2014;35:1329-48.
- ⁵⁷ Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advance sleep-wake phase disorder (ASWPD), Delayed sleep-wake Phase disorder (DSWPD), Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1199-236.
- ⁵⁸ Kaiser Permanente. Sleep disorders guideline. Washington: Kaiser Foundation Health Plan of Washington: February 2015. [consultat juliol 2017]. Disponible a: <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/sleep.pdf>
- ⁵⁹ Qaseem A, Kansagara D, Forciea MA, Cooke M, Denberg T. Management of chronic insomnia disorder in adults: a Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165: ;165(2):125-133 .
- ⁶⁰ Gupta R, Das S, Gujar K, Mishra KK, Gaur N, Majid A. Clinical Practice Guidelines for Sleep Disorders. *Indian J Psychiatry.* 2017;59:116-38.
- ⁶¹ Hypnotics. Nice advice. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Updated:; January 2017.
- ⁶² Uso de melatonina oral en la edad pediátrica [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría, la Sociedad Española del Sueño, la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2010. [consultat juliol 2017]. Disponible a: [www.aeped.es/sites/default/files/melatonina en la edad pediatrica informe.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/melatonina%20en%20la%20edad%20pediatrica%20informe.pdf)
- ⁶³ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. 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 Laín Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2009/8.

⁶⁴ Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in Pediatrics. *Int J Pediatr*. 2011;2011:892624.

⁶⁵ Sleep disorders in children and young people with attention deficit hyperactivity disorder: melatonin. NICE advice. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); January 2013.

⁶⁶ Pin G, Merino M, de la Calle T, Hidalgo MI, Rodríguez PJ, Soto V. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(5):328.e1-328.e9.

⁶⁷ Furster C, Hallerbäck MU. The use of melatonin in Swedish children and adolescents- a register-based study according to age, gender, and medication of ADHA. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:877-881.

⁶⁸ Wade AG, Crawford G, McConnachie A, Laudon M, Zisapel N. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med*. 2010;8:51.

⁷⁰ Sugden D. Psychopharmacology effects of melatonin in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;227(3):587-91.



Catalunya four-stars reference site member



Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu



Membre corporatiu