

EFICACIA DE LA MELATONINA EN INSOMNIO PRIMARIO EN EL ADULTO MAYOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Lina María Gaitán Quintero
Paola Andrea Rondón Rueda

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Escuela de Ciencias de la Salud
Especialización en Psiquiatría
Bogotá, D.C.- 2015

Eficacia de la Melatonina en insomnio primario en
el adulto mayor: Revisión sistemática de la literatura

Lina María Gaitán Quintero
Paola Andrea Rondón Rueda

**EFICACIA DE LA MELATONINA EN INSOMNIO PRIMARIO EN EL ADULTO MAYOR:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Lina María Gaitán Quintero
Paola Andrea Rondón Rueda**

Lina Sofía Morón Duarte
Epidemióloga, Asesora Metodológica
Eduardo Rendón Quintero
Médico Psiquiatra, Asesor Temático

Proyecto de Investigación
Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Psiquiatría

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACION EN PSIQUIATRIA
COLOMBIA
BOGOTA, DC.- 2015

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Agradecemos a Dios por darnos todo lo que tenemos, a nuestros padres por ser quienes nos han apoyado desde nuestro comienzo en este camino por la vida, a nuestras familias y grandes amigos al ayudarnos a crecer como personas.

Al doctor Eduardo Rendón y Lina Moron, ya que gracias a su tiempo, dedicación y conocimientos nuestro proyecto de investigación fue posible.

A los docentes del Departamento de Psiquiatría de la Universidad del Rosario, quienes no solo nos han compartido sus conocimientos en psiquiatría, sino que también sus conocimientos acerca de la vida.

Dedicatoria

Dedicado a las personas que han sido inspiración para nuestra vida, por sus enseñanzas, comprensión, alegrías y compañía para ti Rosita y María Camila.

Tabla De Contenido

1. Introducción y Planteamiento del Problema	14
2. Pregunta de Investigación.....	18
3. Justificación.....	19
4. Marco Teórico	21
4.1 Bases biológicas del ritmo sueño vigilia	22
4.2 Arquitectura del sueño.....	22
4.3 El impacto del insomnio en el adulto mayor.....	24
4.4 La clasificación de los trastornos del sueño	25
4.5 Definición y criterios diagnósticos de insomnio primario (DSM-IV-TR) e insomnio no orgánico (CIE 10).....	25
4.6 Principios generales en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor.....	26
4.7. Melatonina para el manejo del insomnio primario en el adulto mayor	29
4.8 Definición de los parámetros del sueño	39
4.9 Escalas de medición y evaluación del sueño.....	39
5. Objetivos.....	41
5.1 General.....	41
5.2 Específicos	41
6. Metodología.....	42
6.1. Tipo y diseño general del estudio	42
6.2. Formulación de hipótesis	42

6.3. Fase 1: Búsqueda de artículos.....	43
6.4. Fase 2: Recolección de información y selección de artículos	45
6.5 Fase 3. Evaluación de la calidad de los estudios	47
6.6. Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados	48
6.7. Fase 5: Elaboración del informe final	49
6.8. Control de sesgos	49
6.9. Conflictos de interés	50
7. Aspectos Éticos de la Investigación	51
8. Plan de Análisis	53
9. Cronograma	52
10. Presupuesto	54
11. Resultados.....	55
11.1. Características de los estudios incluidos.....	58
11.2. Comparación de los diseños metodológicos	60
11.3 Eficacia de la intervención	61
11.4 Seguridad de la intervención	65
12. Discusión	67
13. Conclusiones	72
14. Recomendaciones.....	73
14.1. Para la investigación	73
14.2. Para la práctica clínica	73

15. Referencias Bibliográficas 74

16. Anexos 80

Lista De Tablas

<i>Tabla 1. Pregunta de investigación (Estrategia PICO)</i>	18
Tabla 2: Criterios diagnósticos para insomnio primario según DSM-IV-TR	25
Tabla 3: Criterios diagnósticos para insomnio no orgánico según CIE 10	26
Tabla 4: Descriptores de búsqueda.....	43
Tabla 5: Sintaxis de búsqueda	44
Tabla 6: Criterios de selección	46
Tabla 7: Criterios de Jadad para evaluar la calidad de un ensayo clínico	47
Tabla 8: Niveles de evidencia según la US Agency for Healthcare Research and Quality	49
Tabla 9: Cronograma de actividades	53
Tabla 10: Presupuesto.....	54
Tabla 11: Resultados de la búsqueda.....	57
Tabla 12: Datos demográficos de la muestra	58
Tabla 13: Nivel de evidencia de los estudios incluidos.....	59
Tabla 14: Evaluación de la calidad de los estudios	60
Tabla 15. Características metodológicas de los estudios incluidos	60
Tabla 16. Mejoría en los hábitos de sueño según Wade et al. (1) y Gootneratne et al. (2) medido por PSQI.....	62
Tabla 17: Latencia de inicio del sueño según resultados en pregunta 2 de la LSEQ según lo reportado por Wade et al. (1) y Luthringer et al. (2).....	64
Tabla 18: Frecuencia de eventos adversos en los estudios incluidos	65

Lista De Figuras

Figura 1: Flujograma de selección de artículos 56

Lista De Abreviaturas

(En Orden Alfabético)

AVAD	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
AINES	Anti inflamatorios No Esteriodeos
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CGI	Escala de Impresión Clínica Global
CIE 10	Clasificación internacional de enfermedades
Cmax	Concentraciones plasmáticas máximas
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico y Estadístico, 4ª Ed. Texto Revisado; del inglés <i>Diagnostic and Statistic Manual, 4th Edition. Text Revisited.</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
Enf.	Enfermedad
GABA	Acido gamma-aminobutírico
GAS	Escala deterioro global Ansiedad
GDS	Escala deterioro global Depresión
ICSD	Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño
IMAO	Inhibidores de la mono amino oxidasa
LSEQ	Escala medición de sueño de Leeds
Medicamentos Z	Hipnóticos no benzodicepínicos
MT1 y MT2	Receptores de melatonina
6-MT	6 – sulfatoximelatonina
NHSMI	Test del instituto de medicina de sueño del hospital de NorthSide
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud

PICO	Pregunta de investigación
PR	Liberación Prolongada
PSG	Polisomnografía
PSQI	Índice de calidad del sueño de Pittsburg
REM	Movimientos oculares rápidos
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SCN	Sistema nervioso central
SWS	Sueño delta o sueño de onda lenta
TCAs	Antidepresivos tricíclicos
TR	Texto revisado
VLPO	Área preóptica ventrolateral
WASO	Wake After Sleep Onset

Introducción: La melatonina, una sustancia cronobiótica endógena, es cada vez más empleada para el manejo de los problemas del sueño en adultos mayores por su aparente eficacia y buen perfil de eventos adversos. En este sentido, se intentó evaluar la eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor (≥ 55 años) comparado con benzodiazepinas, zopiclona y placebo a la luz de la evidencia disponible en los últimos cinco años. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura. **Resultados:** En comparación con placebo, al parecer la melatonina mejora la calidad y los hábitos de sueño, no así la latencia de inicio de sueño en mediciones subjetivas ni objetivas (polisomnografía); a diferencia de otros medicamentos hipnóticos, no altera la arquitectura del sueño ni genera síntomas diurnos. **Conclusiones:** No se encontró evidencia que soporte el uso de melatonina en adultos mayores de 55 años para la reducción de la latencia de sueño, aumento del tiempo total de sueño, mejoría de la eficiencia del sueño, disminución de despertares nocturnos o mejoría de la calidad de sueño. Es necesario adelantar más estudios en comparación con placebo y otros medicamentos. **Palabras claves:** Melatonina, adulto mayor, insomnio primario.

Introduction: Melatonin, an endogenous chronobiotic substance, is increasingly used for the management of sleep problems in older adults because of their apparent efficacy and safety. Here, we aimed to assess the effectiveness of melatonin in the treatment of primary insomnia in the elderly (≥ 55 years) compared with benzodiazepines, zopiclone and placebo according to available evidence in past five years. **Methods:** Systematic review of the literature. **Results:** Compared with placebo, apparently melatonin improves the quality and sleeping habits, not the sleep onset latency on subjective or objective measures (polysomnography); unlike other hypnotic drugs, Melatonin does not alter sleep architecture or generate daytime symptoms. **Conclusions:** No evidence was found to support the use of melatonin in adults over 55 years to reduce sleep latency, increased total sleep time, improved sleep efficiency, decreased nocturnal awakenings or improving quality sleep. Further study is necessary to advance comparing melatonin treatment to placebo and other medications. **Keywords:** Melatonin, elderly, insomnia.

1. Introducción y Planteamiento del Problema

La salud mental es fundamental para alcanzar el ideal de salud en todos los seres humanos. Cada día, la enfermedad mental alcanza altas tasas de prevalencia e incidencia a nivel mundial contribuyendo de manera importante en la morbilidad, mortalidad y discapacidad. Los recursos a nivel salud destinados por las diferentes políticas se hacen insuficientes, son distribuidos desigualmente o son utilizados de manera ineficaz, aumentando la brecha en materia de tratamiento más en países con ingresos medio bajo y bajo hasta en un 75%, tal cual lo manifiesta la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el documento “Estrategias y plan de acción sobre la Salud Mental” (1).

A nivel mundial la enfermedad mental y neurológica representan el 14% de la carga de enfermedad, el 30% de enfermedades no trasmisibles y el 75% de estas prevalecen en los países de ingresos bajo o medio bajo. Una de cada cuatro personas padece uno o más trastornos mentales o del comportamiento a lo largo de su vida (1) y las tasas de prevalencia en el curso de la vida en adultos son alrededor de 12,2 – 48,6% (2). Las afecciones neuropsiquiátricas son una causa importante de discapacidad, medida por los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD), en 1.990 la carga era de 8,8% y en 2.002 ascendió a 22% (3).

Nuestro país no está exento de estas estadísticas, el estudio nacional de salud mental realizado en el año 2003 muestra que un 40.1% de la población presentó alguno de los trastornos mentales encuestados (4). El estudio demostró que 8 de cada 20, tres de cada 20 y uno de cada 14 colombianos ha presentado algún trastorno psiquiátrico durante la vida, en los últimos 12 meses y en los últimos 30 días, respectivamente (4,5). Los más frecuentes fueron los trastornos de ansiedad (19.3% alguna vez), los trastornos del estado de ánimo (15%), seguidos por los de uso de sustancias (10.6%). Además, se evidencia que sólo una de cada 10 personas con un trastorno mental recibió atención psiquiátrica (4,5).

El insomnio afectan a aproximadamente entre un tercio y un 20% de la población estadounidense (6,7,8). En otros países las tasas de insomnio incluyen el 21% en Japón, 19% en Francia y el 18% en Canadá (7). El insomnio es más frecuente en los adultos mayores, al parecer por la falta de actividad

laboral, vida social insatisfecha y enfermedades; Además, las características propias del ciclo vital como los son, el cambio en las concentraciones de melatonina y la arquitectura del sueño (9). Los síntomas diurnos más frecuentes secundarios al insomnio incluyen, fatiga, aumento de la irritabilidad, disminución de la motivación, la energía o la iniciativa, el deterioro de la actividad laboral o social, reducción de la calidad de vida (10).

Los trastornos del sueño son enfermedades que producen un impacto negativo en la calidad de vida, la productividad laboral, el desempeño familiar, en la utilización recursos sanitarios y la arquitectura del sueño (11,12). El insomnio es un factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico (13), síndrome coronario agudo (14), hipertensión (15), aumenta las tasas de morbilidad, de hospitalización y de accidentes de tránsito; El insomnio está asociado a los trastornos mentales como depresión, ansiedad, y alcoholismo (16,17).

Los costos económicos por esta enfermedad debido a su incidencia y prevalencia aumentan a nivel mundial, sólo en los Estados Unidos, los costos anuales directos por insomnio alcanzaron \$13.9 mil millones durante la década de 1990 y los costos indirectos van desde \$77 a \$92 mil millones de dólares (18).

Los trastornos del sueño se dividen en primarios o aquellos no asociados a condiciones médicas, psicológicas ni a de sustancias; y secundarios aquellos debidos a trastornos neurológicos, psiquiátricos o por mal estilo de vida. El tratamiento no farmacológico para ambos tipos de trastornos, incluye, terapias psicológicas conductuales (19) y cognitivas, higiene del sueño, restricción del sueño diurno, control de estímulos, entrenamiento de relajación, entre otros, los cuales han mostrado eficacia clínica (20,21). Los tratamientos farmacológicos comprenden agonistas de receptores benzodiazepínicos (zolpidem, zopiclona), benzodiazepinas, antidepresivos sedantes y otros medicamentos con características sedantes (ansiolíticos, antipsicóticos, antihistamínicos) (22). Los efectos secundarios varían entre somnolencia diurna, insomnio de rebote, dependencia al fármaco y deterioro cognitivo (22). Las Benzodiazepinas están asociadas con un aumento de los accidentes y la mortalidad debido a los efectos residuales de la medicación en la mañana siguiente (21). Los Hipnóticos muestran en su aplicación clínica que mejoran las medidas objetivas y subjetivas a corto plazo pero a largo plazo reducen el tiempo total del sueño, así como aumentan la latencia del mismo (22).

La melatonina u hormona de la oscuridad es una sustancia cronobiótico, cuya síntesis se produce principalmente en las células parenquimatosas de la glándula pineal pero también en los folículos pilosos epiteliales de la piel, los linfocitos, las plaquetas, la retina, glándulas salivales y el tracto gastrointestinal. La melatonina es un derivado del triptófano, descubierta en 1.958 por Aron B. Lerner. Su síntesis y secreción es controlada por las condiciones de luz y oscuridad, donde la oscuridad aumenta su producción y la luz regula la misma al hacer feedback negativo. Posee funciones como reloj biológico, acciones antioxidantes, modulador biológico del estado de ánimo, el sueño, el comportamiento sexual y el ritmo circadiano (23,24,25).

La melatonina y sus análogos se unen a los receptores de melatonina (MT1 y MT2) transmembrana acoplados a proteína G expresados en el sistema nervioso central (SNC), en el hipocampo, la sustancia negra y el área tegmental ventral. Existen algunas evidencias de que la melatonina pueda tener utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades como la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer (EA), la diabetes, la obesidad, la alopecia, la migraña, el cáncer, trastornos del sistema inmune y cardíacos, entre otros (23).

Desde hace 20 años la medicina homeopática (7) y ahora la alopática están utilizando la melatonina como tratamiento para los trastornos del sueño en adultos y en población pediátrica. En contraste con los medicamentos anteriormente mencionados la melatonina tiene poco potencial de dependencia, de habituación, un perfil de efectos secundarios relativamente benigno lo cual ha promovido su amplio uso en países como Estados Unidos y la unión Europea (20,26).

En la literatura se encontraron dos Metanálisis, uno del año 2.006 cuyo objeto de estudio fueron pacientes con insomnio secundario, concluyó que la melatonina no es eficaz para el tratamiento de dicha patología (7); el otro estudio fue publicado en el año 2.013 donde incluyeron pacientes mayores y menores de 18 años sin una diferenciación clara del grupo de adultos mayores, concluyendo que la melatonina reduce la latencia, aumenta el tiempo total y mejora la calidad del sueño en comparación con el placebo en un grado estadísticamente significativo; pero al comparar su efecto con el placebo y los medicamentos benzodiacepínicos y agonistas de receptores benzodiacepínicos, se encontró que los

últimos son más eficaces en la reducción de la latencia del sueño (20). En estudios a dosis altas y de mayor duración se observó que no hay desarrollo de tolerancia en contraste con las benzodiazepinas (22). Sin embargo, se constata en la literatura revisiones sistemáticas (8,31) y Metanálisis (7,20), que no recomiendan su uso con tanta tranquilidad, por no tener unos estudios de muestra poblacional grande y datos estadísticamente significativos que la aprueben; además, hay poca evidencia de su eficacia en el tratamiento de trastornos del sueño secundarios, uso en adultos mayores y su seguridad a largo plazo, de ahí la importancia de esta revisión sistemática en arrojar luces y nueva evidencia sobre el uso de la melatonina y su eficacia en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor.

2. Pregunta de Investigación

Para la construcción de la pregunta de investigación, se empleó la estrategia “PICO”:

Tabla 1. Pregunta de investigación (Estrategia PICO)

Participantes	Personas con 55 años o más con insomnio primario tratados de manera ambulatoria y/o manejo hospitalario.
Intervenciones	Tratamiento del insomnio primario con melatonina en el ámbito ambulatorio y/o manejo hospitalario, teniendo en cuenta la dosis, presentación, tiempo de tratamiento, vía de administración.
Comparaciones	Tratamiento del insomnio primario con Bezodiacepinas, placebo, zopiclona, en el ámbito ambulatorio y/o manejo hospitalario, teniendo en cuenta forma de presentación, dosis, tiempo de tratamiento, vía de administración.
Outcomes (Desenlaces)	Eficacia en el tratamiento del insomnio primario, medido por la reducción de la latencia del sueño, el aumento de tiempo total de sueño, eficiencia del sueño, reducción de despertares nocturnos y mejora de la calidad de sueño.

Por lo anterior se plantea ¿Es eficaz la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor (≥ 55 años) comparado con benzodiacepinas, zopiclona y placebo?.

3. Justificación

Los trastornos del sueño son una de las patologías más frecuentes en salud mental sea su origen primario o secundario. Su prevalencia e incidencia a nivel mundial ha ido en aumento, observando que un tercio de la población estadounidense padecen de estos. En la actualidad el más prevalente es el insomnio, siendo considerado un problema de salud pública por los altos costos en salud que su manejo, días de AVAD y ausencias laborales acarrea (8).

Los grandes cambios sociales como la globalización, avances tecnológicos, y médicos han hecho que en este último siglo la esperanza de vida aumente en un siglo 50 años más que en 1.910 y que el número de personas mayores de 55 años sea el doble del que había en 1.980, observándose como hecho de transformación social, el envejecimiento de la sociedad. Pronto habrá en el mundo más personas mayores que niños y el número de personas de edad muy avanzada alcanzará niveles sin precedentes (27).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2050, habrá casi 395 millones de personas de 80 años, es decir cuatro veces más que ahora. En los próximos cinco años, el número de personas mayores o iguales a 55 años será superior al de niños menores de cinco años. En 2050, el número de personas mayores será superior al número de niños menores de 14 años. Entre 2000 y 2050, la población mundial de más de 60 años se duplicará, y pasará de aproximadamente del 11% al 22% (27). Debido a estos datos epidemiológicos cobran importancia las personas mayores, asociado a otros factores relacionados como, el envejecimiento normal, cambios en su ciclo vital, comorbilidades médicas y psiquiátricas asociadas, alteración de sus relaciones sociales y disminución de su capacidad laboral, mayor susceptibilidad de sufrir trastornos del sueño primarios y secundarios, siendo el más prevalente el insomnio (18).

Las medicaciones hipnóticas utilizadas para tratar el insomnio en esta población generan la aparición de reacciones adversas, como el embotamiento matutino, somnolencia diurna, insomnio de rebote y alteraciones en la marcha. Además pueden generar deterioro cognitivo, y causar dependencia y habituación (21,22).

Por otra parte con la melatonina diversos estudios sugieren que ayuda a mejorar el tiempo total de sueño, su calidad, reduce la latencia y no altera la arquitectura del mismo. Además, sus reacciones adversas son más benignas en la población de adultos mayores, y no se ha encontrado problemas relacionados con la habituación y la dependencia (7,23,24,25).

Con esta revisión sistemática pretendemos llenar una brecha de conocimiento que hay sobre el uso y la eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en los adultos mayores, siendo este un tema de gran interés por la alta prevalencia de esta patología, así como por el aumento del envejecimiento en la población mundial. Con los resultados de nuestra investigación aspiramos obtener mayor claridad sobre el papel de la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor, pudiendo ser este medicamento más seguro que los actualmente disponibles, con una relevancia social e implicaciones prácticas evidentes.

4. Marco Teórico

Pese a que el sueño ocupa casi un tercio de la vida del ser humano, los conocimientos sobre la fisiología, las causas de sus alteraciones y el tratamiento son relativamente escasos. Sólo luego de que Loomis y cols. (1935) describieran diferentes patrones electroencefalográficos asociados a distintos estados del sueño y Aserinsky y Kleitman (1953) mencionaran la existencia de los movimientos oculares rápidos (REM), fue que el estudio del ritmo sueño/vigilia cobró gran importancia. A través de los años, los trastornos del sueño dejaron de ser una patología del exclusivo interés de la psiquiatría, para comenzar a ser estudiados por una nueva especialidad clínica: la medicina de los trastornos del sueño. Ya en 1976, la Asociación de los Centros de Trastornos del Sueño designó un comité, con el fin de realizar una clasificación específica de los trastornos del sueño y la vigilia.

Los trastornos del sueño, específicamente el insomnio, son considerados por error parte normal del envejecimiento y constituyen un motivo de consulta frecuente en el adulto mayor (28), pues los mayores de 65 años tienen 1.5 veces más probabilidades de padecerlo, más del 50% de las personas mayores de 65 años lo presentan en comparación con los sujetos más jóvenes (29) y un 50% de los adultos mayores se quejan de dificultades para iniciar o mantener el patrón de sueño con el consecuente aumento de enfermedades como los trastornos de ansiedad y el declive funcional al día siguiente (30).

Los tratamientos disponibles para el manejo del insomnio tienen marcadas deficiencias pues las benzodiazepinas y los hipnóticos no benzodiazepínicos (o medicamentos Z) tienen el potencial de inducir adicción, síntomas de abstinencia e insomnio de rebote. Además, la evidencia que apoya la utilidad de medicaciones como trazodone entre otros antidepresivos, los antipsicóticos y los antihistamínicos es limitada (31) y las intervenciones no farmacológicas son infrautilizadas por los profesionales de la salud (28), razones por las que se hace necesario realizar esta revisión sistemática de la literatura.

4.1. Bases biológicas del ritmo sueño vigilia

Desde la descripción de la encefalitis letárgica por Von Economo en 1918 - 1926 se pudo reconocer al hipotálamo como estructura cerebral primordial en la regulación sueño vigilia, donde el hipotálamo anterior se encarga de la inducción del sueño y el posterior de generar la vigilia. También existen otros sistemas neuronales involucrados en la regulación de sueño sea induciendo el sueño o promoviendo la vigilia (ver Anexo 1). Además, las neuronas monoaminérgicas dispuestas en el encéfalo presentan una actividad elevada durante la vigilia, disminuida durante el sueño No REM y permanecen silentes durante el sueño REM, mientras que las neuronas colinérgicas se encuentran activas durante la vigilia y el sueño REM y las neuronas hipocretinérgicas están activas durante la vigilia y silentes durante el sueño REM.

A su vez, el ciclo sueño-vigilia se encuentra también regulado por el ritmo circadiano, el cual es generado por el núcleo supraquiasmático y sincronizado por la activación de las células ganglionares de la retina a través del estímulo luminoso; ambas estructuras están comunicadas por el haz retinosupraquiasmático (29). El núcleo supraquiasmático es el encargado de regular la secreción de melatonina, una hormona relacionada estructuralmente con la serotonina, por parte de la glándula pineal. La melatonina se sintetiza y secreta durante la noche, aumentando poco tiempo después del anochecer, y alcanzando su pico máximo entre las 2 y 4 de la madrugada, lo cual se relaciona con la longitud del periodo nocturno. Aún cuando la melatonina tiene un efecto cronobiótico en la regulación del ritmo sueño vigilia al actuar en los receptores de melatonina 1, 2 y 3 (MT1, MT2 Y MT3) (29), el papel exacto de la melatonina en el ritmo circadiano de los mamíferos aún no está totalmente esclarecido.

4.2. Arquitectura del sueño

La arquitectura del sueño está compuesta por 3 segmentos (28):

- ✓ El primer segmento incluye la etapa 1 y 2, las cuales corresponden al sueño liviano.
- ✓ El segundo segmento incluye a las etapas 3 y 4, que corresponde el sueño profundo, juntas se denominan sueño delta o sueño de onda lenta (SWS) – SIGLA EN INGLES y se cree

que son las etapas más reparadoras del sueño. Generalmente se observa este periodo en la primera mitad del sueño.

✓ Los segmentos 1 y 2, que abarcan las etapas de la 1 a la 4, son lo que denominamos sueño NO – REM.

✓ El tercer segmento corresponde al sueño REM.

A medida que avanza el proceso de envejecimiento, se producen cambios cualitativos y cuantitativos como la fragmentación del sueño, los despertares tempranos y la reducción del sueño de ondas lentas (SWS). El envejecimiento se asocia con cambios en la función cognitiva, principalmente en las funciones ejecutivas que requieren la integridad cortical pre frontal (30).

Ohayon et al. (30), publicaron en el 2004 un meta-análisis que contó con 3.577 sujetos a los cuales le examinaron la arquitectura del sueño en diferentes etapas de la vida adulta, encontrando un aumento en la duración del primer segmento del sueño (Etapa 1 y 2) y una disminución en la duración del segundo segmento (Etapa 3 y 4, ondas delta (SWS)) y el tercer segmento o sueño REM a medida que aumenta la edad respectivamente. Los resultados de este Metaanálisis sugirieron que los cambios relacionados con la edad en el sueño son ya evidentes en los participantes jóvenes y de mediana edad. Otros estudios han demostrado en el adulto mayor que el sueño se vuelve más fragmentado, el tiempo para conciliar nuevamente el sueño en los despertares es más prolongado y se producen estos con mayor frecuencia durante la última parte de la noche (30).

Uno de los cambios más significativos relacionados con la edad es una reducción en la amplitud y potencia de las ondas delta (SWS), así como la pérdida de volumen de la sustancia gris y tamaño de la corteza pre frontal (30). Además, en otros estudios se ha encontrado que el pico nocturno de secreción de la melatonina en adultos mayores es más bajo. En un estudio publicado por Mishima et al., Ohashi et al., en 1999 evidenciaron que en pacientes hospitalizados de edad avanzada y con Enfermedad de Alzheimer, la secreción diurna de melatonina se torna irregular e interrumpida y la nocturna es más baja (32).

La significancia clínica de los cambios en la arquitectura del sueño en el adulto mayor se resumen en cambios fisiológicos de la edad, las condiciones ambientales, y la enfermedad crónica contribuyen al insomnio; Los trastornos del sueño en el adulto mayor están asociados con disminución de la memoria, concentración y funcionalidad, lo que contribuye a riesgos de caídas, accidentes y fatiga crónica; Y por último, los medicamentos tradicionales para el manejo del insomnio están asociado a efectos secundarios preocupantes, por lo cual se deben considerar las medidas de higiene del sueño como primera línea para la terapia(28).

4.3. El impacto del insomnio en el adulto mayor

Como consecuencia del insomnio los adultos mayores pueden presentar fatiga, irritabilidad y ansiedad. El insomnio impacta de manera negativa la calidad de vida y salud debido al mayor riesgo de accidentes, de caídas, una mayor tasa de mortalidad, morbilidad, fatiga crónica, disminución de la memoria (tanto en la codificación como la recuperación), de la concentración, tiempo de reacción más lento, dificultad en la orientación viso espacial y deterioro en el rendimiento en las pruebas psicomotoras que reportan deterioro cognitivo (28,30).

En estudios realizados con hombres jóvenes y sanos expuestos a privación del sueño se evidenciaron bajos niveles de leptina y aumento de los niveles de grelina y por ende del hambre y el apetito (33). La duración del patrón de sueño de 6 horas o menos se asocia con aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus y resultados no adecuados de la prueba de la tolerancia a la glucosa (28).

En el 2.003 Dew et al., demostró que la pobre eficiencia del sueño, el aumento de la latencia y disminución total del tiempo de sueño están relacionados con un mayor riesgo de mortalidad (30). En otras investigaciones el insomnio condujo a elevación de la tensión arterial y mayores concentraciones en la proteína C reactiva que es un factor predictivo de mortalidad (34).

Los sedantes benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos alteran la marcha, alargan el tiempo de reacción y reducen la coordinación y las conductas protectoras en las caídas (30).

4.4. La clasificación de los trastornos del sueño

Algunos autores dividen el insomnio en *transitorio* (no más de un par de noches, ocurre en personas sin historia de trastorno del sueño y se relaciona con una causa identificable), *agudo* (menor de 3-4 semanas) y *crónico* (mayor de 4 semanas) (28). Las causas más frecuentes de insomnio crónico se mencionan en el Anexo 2.

En la actualidad encontramos diversas clasificaciones de los trastornos del sueño que incluyen la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD) (American Disorders Sleep Association, 1990) (Ver Anexo 3), el DSM-IV-TR y el DSM 5 (American Psychiatric Association, 1994) (Ver Anexo 4) y la CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1992)(Ver anexo 5).

4.5. Definición y criterios diagnósticos de insomnio primario (DSM-IV-TR) e insomnio no orgánico (CIE 10)

El insomnio se define como la dificultad para conciliar o mantener el sueño al menos durante 1 mes y el deterioro funcional durante el día. El insomnio puede ser *primario*, en el cual hay ausencia de un factor causal o *secundario* causado por alguna condición médica o medicación. La prevalencia del insomnio varía entre 4 y 11%, es más frecuente en mujeres y el mayor factor de riesgo es la edad, estimando que en mayores de 65 años su prevalencia aumenta hasta el 40% (30).

Los criterios diagnósticos del insomnio se muestran a continuación según las clasificaciones diagnósticas actuales, encontrando que en el DSM 5 los criterios son similares a su versión anterior.

Tabla 2: Criterios diagnósticos para insomnio primario según DSM-IV-TR

1.El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o no tener un sueño reparador, durante al menos 1 mes.
2.La alteración del sueño (o la fatiga diurna asociada) provoca malestar clínicamente significativo o

deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
3.La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de la narcolepsia, el trastorno del sueño relacionado con la respiración, el trastorno del ritmo circadiano o una parasomnia.
4.La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental.
5.La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de sustancias o de una enfermedad médica.

Fuente: López-Ibor JJ, Valdés M (Eds.) DSM-IV-TR Breviario Criterios Diagnósticos. Masson, 2004.

Tabla 3: Criterios diagnósticos para insomnio no orgánico según CIE 10

1.Quejas que suelen consistir en dificultades para conciliar el sueño o para mantenerlo o sobre una mala calidad del mismo
2.Dicha manifestación se ha presentado por lo menos tres veces a la semana durante al menos un mes
3.Preocupación excesiva, tanto durante el día como en la noche, por el hecho de no dormir y por sus consecuencias.
4.La cantidad o calidad no satisfactorias del sueño causa un malestar general o interfiere con las funciones sociales y ocupacionales del enfermo.

Fuente: CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Meditor, Madrid. 1.994.

4.6. Principios generales en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor

Antes de la utilización de medicamentos para el manejo del insomnio, debemos considerar implementar en los pacientes tratamientos no farmacológicos como la higiene del sueño (28) (Ver Anexo 6). En caso de ser infructuosos, es necesario iniciar manejo farmacológico, para lo cual Kamel y Gammeck (35), formularon cinco principios básicos, independientemente del medicamento prescrito:

- ✓ Uso de la dosis efectiva más baja.
- ✓ Uso de dosis intermitente (2 a 4 veces por semana).

- ✓ Prescribir el medicamento por un tiempo corto (regularmente no por más de 3 a 4 semanas).
- ✓ Descontinuación gradual del medicamento, con el fin de reducir insomnio de rebote.
- ✓ Preferiblemente medicamentos de vida media corta para minimizar la sedación durante el día.

4.6.1. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas han sido estudiadas por diferentes autores (35), quienes han concluido que su uso en personas mayores de 60 años aumenta el riesgo de caídas y déficit cognitivo. La prevalencia en el uso de estas medicaciones en Países Bajos es del 6%, sabiendo que más de un tercio terminará en consumo a largo plazo (36).

Al escoger una benzodiazepina, no se han encontrado diferencias en su efecto hipnótico entre ellas, por lo tanto para el tratamiento se tiene en cuenta dos propiedades farmacocinéticas la velocidad de absorción y la vida media de eliminación, prefiriendo en el adulto mayor benzodiazepinas con semivida de eliminación corta, para evitar efectos secundarios como la somnolencia diurna. Una de las benzodiazepinas más estudiadas en el adulto mayor ha sido el Temazepam, que por su vida media corta se considera un hipnótico seguro en el adulto mayor de 55 años (37).

No obstante a pesar de sus características farmacocinéticas, todas las benzodiazepinas tienen efectos adversos (35). Los déficits en la función motora y en la coordinación son más comunes en el adulto mayor lo que puede llevar a caídas y fracturas.

También es común el déficit cognitivo y se ha visto, en recientes revisiones, que este puede continuar tras la suspensión del medicamento (38). Su uso crónico puede acarrear riesgos adicionales a nivel físico, psicológico, síntomas de dependencia y de discontinuación. Además, en otros estudios se ha visto cómo las benzodiazepinas afectan y alteran el ritmo circadiano inhibiendo la producción de melatonina nocturna (38).

4.6.2. Agonistas del receptor de benzodiazepinas

Zolpidem: los estudios han demostrado que el zolpidem a dosis de 10 mg/día puede normalizar la distribución de la arquitectura del sueño en el adulto mayor. (35)

Zopiclona: los estudios utilizaron dosis de 7.5 mg, encontrando un hipnótico efectivo, que no producía déficit cognitivos o psicomotores. Adicionalmente incrementa la etapa 4 del sueño que hace parte del sueño delta. Sin embargo estudios recientes muestran que altas dosis y su uso por largo tiempo están asociados a casos de dependencia a estos medicamentos (40).

Zaleplon: Varios estudios probaron que la dosis de 5 a 10 mg reduce significativamente la latencia y mejora la calidad subjetiva del sueño al compararla con placebo (39). Ancoli-Israel (35), evidencia la eficacia y seguridad del zaleplon en el adulto mayor con tratamientos a corto y largo plazo. No se encontraron después de suspender el medicamento síntomas de rebote o de discontinuación.

Eszopiclona: los estudios realizados con dosis de 2 mg de eszopiclona, demostraron un periodo más corto en el inicio del sueño, mejoría en la calidad y profundidad del mismo. No se evidenció tolerancia o insomnio de rebote posterior a la discontinuación, ni alteraciones psicomotoras (41). Otros estudios demostraron disminución de las siestas durante el día.

4.6.3. Antidepresivos

Numerosos antidepresivos han sido usados sin indicación en el tratamiento de los trastornos del sueño como los antidepresivos tricíclicos (TCAs) excepto la desipramina, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), mirtazapina y nefazodone. Se ha encontrado que la trazodona incrementa el tiempo del sueño delta, especialmente en el adulto mayor. En una revisión de 58 estudios con 1.621 pacientes que recibieron trazodona a dosis entre 75 a 500 mg/día, se evidencio como efectos secundarios más frecuentes, la somnolencia (5,6%), el cansancio (3,1%), trastornos gastrointestinales (3%), mareos (2,6%), boca seca (2,5%), insomnio - cefalea (1,6%), hipotensión (1,2%), agitación

(1,1%) y taquicardia (1%), observando que muchos de estos en adultos mayores pueden llegar a ser graves pero al compararlo con TCAs tiene la trazodona un perfil cardiovascular más benigno (42).

4.6.4. Medicamentos no benzodiazepínicos usados como hipnóticos

Ramelteon: Se liga a los receptores MT-1 MT-2 de melatonina. Los estudios han demostrado mejoría en el inicio y tiempo total del sueño. No hay evidencia de efectos adversos psicomotores ni cognitivos con el ramelteon (35).

Melatonina: La melatonina exógena es utilizada en el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores, encontrando que a dosis de 1 mg se asocia con mejoría en la calidad subjetiva del sueño (35,43). En la literatura se encuentran pocos estudios de eficacia a gran escala de la melatonina, pero los ensayos clínicos a corto plazo han dado resultados alentadores sobre la mejoría de la calidad y latencia del sueño.

4.7. Melatonina para el manejo del insomnio primario en el adulto mayor

4.7.1. Biodisponibilidad y metabolismo de la melatonina

La biodisponibilidad de la melatonina oral es baja (<15%) debido a su gran metabolismo de primer paso en el hígado (Citocromo CYP 1 A 1 y 1 A 2) y los alimentos retrasan su absorción reduciendo las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax); Su unión a proteínas plasmáticas no es fuerte, distribuyéndose en todos los tejidos y líquidos corporales; se excreta por la orina más del 85% como 6 – sulfatoximelatonina (6-MT); su vida media en adultos jóvenes es de 30-50 minutos y en la presentación prolongada es de alrededor de dos horas. Su administración repetida no lleva a la acumulación ni alteraciones en su perfil metabólico, ni en la producción endógena de la misma (32,38).

En estudios hechos con voluntarios sanos mayores a 55 años la edad no afectó la absorción de la melatonina PR; el metabolismo decrece con la edad resultando en una mayor exposición a la melatonina en adultos mayores de 55 años (38). En pacientes con Enfermedad Renal en hemodiálisis tratados con melatonina PR 2 mg día, sus concentraciones plasmáticas fueron similares a los

voluntarios sanos (38). En un estudio hecho con 18 pacientes sometidos a hemodiálisis crónica con insomnio, se realizó cambio en el tratamiento de hipnóticos y antidepresivos a melatonina 4 mg, observando mejoría en la calidad subjetiva del sueño, disminución de la latencia y no despertares tempranos en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con insuficiencia hepática y enfermedades autoinmunes no se aconseja el uso de melatonina debido a la alteración en su metabolismo y el aumento de las concentraciones durante el día de la misma (38).

4.7.2. Interacciones farmacodinámicas y tolerabilidad

Se han encontrado varias interacciones farmacodinámicas, como por ejemplo, el alcohol reduce su efectividad; el fenobarbital, medicaciones anti inflamatorios no esteroideas (AINES), B bloqueadores y las benzodiacepinas interfieren con los niveles de melatonina (31). Cuando se administra melatonina PR junto al Zolpidem hay mayores alteraciones en la función psicomotora, la conducción y en la recuperación de la memoria; la administración conjunta de imipramina y melatonina PR aumenta la sensación de intranquilidad y la dificultad para la realización de las tareas; se contraindica la administración conjunta con Fluvoxamina y debe prescribirse con precaución en pacientes que reciban estrógenos (38).

En general la melatonina es bien tolerada tanto en su presentación regular como la PR; en varios ensayos clínicos se encontró que el perfil de tolerabilidad de la melatonina PR de 2 mg fue similar al placebo, tanto en tratamiento de fase aguda como crónica (38). Se han hecho varios estudios de pacientes con comorbilidades importantes como Hipertensión arterial (HTA), patologías cardiovasculares, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hiperplasia Prostática Benigna hallando buena tolerancia en la absorción y metabolismo de la melatonina (7,38).

4.7.3. Reacciones adversas

En las diferentes investigaciones desde el año 1.998 no se han encontrado efectos secundarios importantes, aparte de la somnolencia secundaria a la toma de la melatonina. En un estudio publicado por Buscemi et al. (7), encontraron eventos adversos como cefalea, mareo, náuseas y somnolencia tanto

para la melatonina como para el placebo no hallando ninguna diferencia significativa. En 2.012 Lyseng-Williamson (38), encuentra que tanto en los pacientes tratados con melatonina PR 2 mg y placebo presentaron cefalea, dolor de espalda, artralgias y faringitis, compartiendo iguales resultados respecto a los otros estudios, confirmando el perfil de seguridad de esta molécula (31).

4.7.4. Presentación y dosis

En la unión Europea el tratamiento con melatonina PR está aprobado como monoterapia a corto plazo para el insomnio primario en pacientes mayores de 55 años (38). La Asociación Británica de psicofarmacología estableció mediante consenso evidencia suficiente de la melatonina PR para tratar enfermedades diferentes al insomnio primario como las parasomnias y los trastornos del sueño del ritmo circadiano (38,44). La dosis recomendada de melatonina PR es de 2 mg luego de la comida, 1-2 horas antes de acostarse. Usualmente los tratamientos a corto plazo con dicha presentación son hasta 13 semanas. Se han realizado diferentes ensayos clínicos a corto y largo plazo con la presentación PR de 2 mg demostrando una mejoría de la calidad, latencia del sueño, calidad de vida y estado de alerta en la mañana en pacientes de edad avanzada (38,45). Las presentaciones de liberación rápida se usan con más regularidad en Estados Unidos y en Colombia hasta la fecha el INVIMA no ha regulado su venta y comercialización, encontrando presentaciones hechas por laboratorios de medicina Homeopática.

4.7.5. Síntomas de abstinencia e insomnio de rebote

En la revisión bibliográfica hecha se encontró que la presentación PR de 2 mg en tratamientos a corto y largo plazo no está asociada con síntomas de dependencia, tolerancia, abstinencia ni insomnio de rebote (Definido como empeoramiento de los parámetros del sueño por debajo de los valores previos al tratamiento); y a diferencia de otras moléculas hipnóticas la melatonina no altera la función psicomotora, la estabilidad postural, la capacidad para conducir ni la recuperación de la memoria (31,38). En otras investigaciones se halló que la interrupción de melatonina PR de 2 mg dio lugar a empeoramiento de los parámetros relacionados con el sueño sin llegar a ser menores que los valores de base pre tratamiento (31,46). Además, en otros estudios hechos con la molécula de liberación rápida no se evidenciaron síntomas de abstinencia o rebote al suspender la medicación.

4.7.6. Eficacia en mejoría de parámetros del sueño

En la literatura encontrada evidenciamos resultados a favor y en contra de la eficacia de esta molécula ya sea en su presentación de liberación normal o prolongada. James et al. (47), realizó un estudio con 10 pacientes (6 mujeres y 4 hombres, edad media 33,4 años) con diagnóstico de insomnio persistente (Tiempo total de sueño menor de 4 horas por noche durante al menos 6 meses), usando melatonina a dos dosis diferentes de 1 y 5 mg versus placebo, la melatonina en sus dos presentaciones mejoró significativamente la calidad subjetiva del sueño y retrasó la latencia de la etapa REM del sueño, sin aumentar el tiempo total de sueño, ni cambiar el número de despertares nocturnos o el estado de alertamiento en las mañanas (47).

MacFarlane et al. (48), en 1.991 publica un estudio doble ciego, cruzado sencillo de 13 pacientes entre 25-65 años, a los cuales les suministro 75 mg de melatonina de liberación regular por 14 días, hallando aumento del tiempo total subjetivo de sueño y mejor estado de alerta durante el día con $p < 0,05$ siendo estadísticamente significativo a diferencia del placebo. El inicio de la mejoría se mostró luego del segundo día de iniciar la medicación. Sin embargo, 7 de los 13 pacientes no reportaron efectos significativos en la mejoría del insomnio crónico (48).

Haimov I et al. (49), publicaron en el 1.995 un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes mayores con insomnio expuestos a terapia de remplazo de melatonina; realizan 3 subgrupos: 1)8 pacientes con edad media de 73,1 años que viven de manera independiente; 2)18 pacientes institucionalizados hace 6 meses con edad media de 81,1 años; 3)25 personas mayores sin insomnio con edad media de 71,4 años que vivían independiente. Fueron los participantes asignados al azar a los 3 tipos de tratamiento, 2 mg melatonina de liberación rápida, 2 mg de melatonina PR y placebo, administrados 2 horas antes de acostarse durante una semana, haciendo controles objetivos mediante la actividad registrada en la actigrafía (Consiste en el registro de los movimientos de la mano del paciente durante las horas de sueño, por periodos prolongados. El equipo incluye un sensor de movimiento, colocado en la muñeca del paciente que transmite los datos a un PC para analizarlos. Su principal ventaja estriba en que puede ser usado de manera doméstica en el ambiente natural del paciente) (62). Los autores encontraron que al comparar pacientes sin insomnio versus los dos grupos con la patología, los segundos tuvieron menor eficiencia del sueño y tuvieron un aumento significativo

de la actividad actigráfica durante el sueño y no hubo diferencias significativas entre los pacientes institucionalizados y los que vivían independientes. Se hallaron diferencias significativas en la eficiencia del sueño y el nivel de actividad con las dos fórmulas de melatonina (2 mg: $p < 0,05$ y 2 mg PR: $p: 0,03$) versus el placebo, no se vió influenciada la latencia del sueño ni el tiempo total de sueño, excepto con el tratamiento de 2 mg de liberación rápida, que acortó la latencia del sueño a 32 minutos a comparación del placebo (54 minutos). A 17 pacientes con insomnio les administraron tratamiento de continuación con 1 mg de melatonina PR durante dos meses observando una mejora significativa en la eficiencia del sueño, menor latencia del sueño y el nivel de actividad en la actigrafía mejoró luego de 1 semana de tratamiento. Nueve pacientes fueron seguidos durante 3 meses luego de suspender el tratamiento observando la reaparición del insomnio. Los autores concluyeron que la melatonina parece ser beneficiosa en la iniciación y mantenimiento del sueño en los pacientes ancianos con insomnio (49).

En 1.995 Garfinkel D et al. (50), publica un estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, en el que se administró 2 mg de melatonina PR en 12 personas de edad avanzada (edad media: 76 años) con insomnio crónico; el tratamiento con melatonina se dió durante 3 semanas, con 1 semana de lavado y luego 3 semanas de tratamiento con placebo. Las personas del estudio sufrían de otras enfermedades médicas como HTA, Enf. Parkinson, Enf. Cardíaca isquémica, entre otros, tomando adicionalmente entre una y seis medicaciones. Se concluyó que el tratamiento mejoró significativamente la eficiencia del sueño medida por actigrafía de muñeca (Melatonina: 83% y placebo: 75%) y redujo el número de despertares luego del inicio del sueño (Wake After Sleep Onset (WASO) disminuyó de 82 minutos a 49 minutos el tiempo total despierto por los despertares) ($p < 0,001$) a pesar del uso concomitante de medicamentos que pudieron haber reducido la eficacia de la misma como los B bloqueadores o las Benzodiazepinas (50).

Ellis et al., realizaron un estudio doble ciego controlado con 15 pacientes entre 32-67 años con insomnio resistente al tratamiento de benzodiazepinas y zopiclona, encontrando que 7 de los 15 pacientes informaron mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,001$) de los parámetros del sueño al administrarles melatonina en comparación con el placebo (51).

Hughes et al. (52), realizaron un estudio doble ciego, cruzado controlado con placebo, en pacientes ancianos con insomnio, formando 4 grupos de tratamiento con melatonina, uno *precoz* (0,5 mg 30

minutos antes de acostarse y placebo 4 horas luego de hora de acostarse), *continuo* (0,5 mg PR 30 minutos antes de acostarse y placebo 4 horas luego de hora de acostarse), *tardío* (placebo 30 minutos antes de acostarse y 0,5 mg melatonina 4 horas luego de la hora de acostarse) y *placebo* (placebo 30 minutos antes de acostarse y placebo 4 horas luego de hora de acostarse). Las mediciones se hicieron de manera objetiva mediante PSG, actigrafía y diarios de sueño diarios. Se encontró que el tratamiento precoz y continuo aumento el tiempo de sueño (Periodo desde el inicio del sueño a la última parte del mismo registrada en la PSG) y no afectó la arquitectura del mismo. No redujo el número de despertares en la noche. Por lo anterior este estudio sugiere que la melatonina no es tan eficaz en el tratamiento del insomnio en pacientes ancianos a diferencia de otros hipnóticos (52).

Jean-louis et al., hicieron un ensayo clínico, randomizado en 10 pacientes (Edad media: 68 años) con insomnio administrando dosis suprafisiológicas de melatonina (6 mg) durante 10 días; el tratamiento con melatonina a dosis altas ayudo en la reducción de la latencia del sueño de 26 minutos a 15 minutos. Además, a mejorar el estado de ánimo y el deterioro cognitivo en los participantes (53).

Zhadanova et al. (54), realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 15 sujetos mayores de 40 años sin alteración del sueño y 15 sujetos mayores de 40 años con disminución de la eficiencia del sueño (Actigrafía: eficiencia del sueño menor del 85%), quienes presentaron durante al menos 1 año insomnio crónico y somnolencia diurna frecuente. Se aleatorizó la muestra en 4 grupos 0,1 mg, 0,3 mg, 3 mg de melatonina y placebo, suministrados durante una semana, y en los últimos 3 días de tratamiento se realizaron PSG a los participantes. La eficiencia del sueño en los pacientes con insomnio mejoro significativamente con las 3 dosis de melatonina, principalmente durante la parte media de la noche; el tiempo total de sueño presento mejora a diferencia de la latencia que no disminuyo. Además, se encontró que la melatonina no afecta la eficiencia ni la arquitectura del sueño en los sujetos sin enfermedad (54).

Olde Rikkert et al. (32), publican en el 2.001 una revisión sistemática cuyo objetivo fue determinar la eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio en adultos mayores; fue realizada con estudios publicados en MEDLINE entre 1.990 al año 2.000. Encontraron 6 informes (Resumen, carta de investigación, estudio retrospectivo y 3 estudios de etiqueta abierta) que mostraron una tendencia hacia la eficacia de la melatonina en el insomnio. Además, se revisaron 6 ensayos aleatorizados, doble ciego

con un número total de 95 pacientes (Edad media: 65-79 años), donde la dosis de melatonina oscilo entre 0,5 mg a 6 mg administrados en una sola toma 30 a 120 minutos antes de la hora de acostarse. En 3 de estos utilizaron melatonina PR. La calidad del sueño se midió objetivamente por PSG en dos estudios y actigrafía de muñeca en los restantes; y subjetivamente con escalas análogas visuales y un diario de sueño en dos estudios. En 4 estudios la latencia del sueño disminuyó significativamente. En 3 estudios midieron otros parámetros del sueño como la eficiencia, tiempo total y tiempo de vigilia durante el sueño observando mejoría significativa y la melatonina no produjo somnolencia matutina. La calidad subjetiva no mejoro en ninguno de los ensayos clínicos. Se concluyó en este estudio que la melatonina es más eficaz en el tratamiento del insomnio en pacientes mayores de 65 años que han usado crónicamente benzodiazepinas o que tienen bajos niveles de melatonina en la noche documentados en el suero plasmático (32).

Baskett JJ et al. (55), realizan un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en personas mayores o iguales a 65 años a las cuales les administran 5 mg de melatonina durante 1 mes, midiendo la calidad del sueño mediante diarios de sueño, la actigrafía y el cuestionario de evaluación de Leeds. Llegan a la conclusión que la melatonina no mejoro ninguno de los parámetros del sueño como la calidad, la eficiencia, latencia ni duración total (55).

Almeida Montes et al. (56), en el 2.003 realizo un estudio doble ciego, cruzado, controlado con placebo con 10 pacientes que tenían insomnio primario refractario al tratamiento con benzodiazepinas; hace mediciones objetivas de los parámetros del sueño mediante la Polisomnografía (PSG) y utiliza dosis 0,3 a 1 mg de melatonina, siendo el primer valor subterapéutico debido a que en otras investigaciones se demostró que no sube los niveles de melatonina en plasma necesarios para inducir un efecto soporífero. Los resultados de este estudio mostraron que con la dosis de 1 mg aumento el tiempo total de sueño a 5,1 horas versus 4 horas para 0,3 mg y 4,5 horas para el placebo; redujo la latencia del sueño significativamente con la dosis de 1 mg versus el placebo y hubo un avance en la hora de acostarse 36 y 33 minutos con la melatonina de 1 mg y 0,3 mg respectivamente, en comparación con el placebo (56).

Buscemi et al., en el 2.006 realizan una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo fue medir la eficacia y la seguridad de la melatonina exógena en pacientes con trastornos secundarios del sueño y

otras enfermedades restrictivas del sueño como el jet lag y personas con alteración del sueño por el trabajo nocturno; incluyeron ensayos clínicos de la molécula versus placebo, no encontrando evidencia clínicamente significativa que favorezca la eficacia de la melatonina versus el placebo en la reducción de la latencia del sueño de estos pacientes. El aumento de la eficiencia del sueño medida en porcentaje fue del 1,9% siendo un efecto pequeño, que podría equivaler a 10 minutos más del tiempo en que la persona duerme (7).

En 2012 Lyseng-Williamson KA (38) realiza una revisión de la eficacia de melatonina PR (2 mg) en el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores o iguales a 55 años. La melatonina PR 2 mg no tuvo efectos negativos sobre las funciones psicomotoras, recuperación de la memoria o la capacidad de conducir durante la noche o la mañana siguiente a comparación del placebo o el Zolpidem a dosis de 10 mg, el cual deterioró significativamente muchas de las funciones mencionadas. En estudios a corto (3 semanas) y largo plazo (6 meses) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, se encontró mejora significativa de la calidad, eficiencia, tiempo total y latencia del sueño. Además, influye en la recuperación del estado de alertamiento diurno, reducción del número de despertares, aumenta el rendimiento psicomotor durante el día, así como, la calidad de vida y salud relacionadas con la mejoría del patrón de sueño, medidas con el cuestionario de evaluación del sueño de Leeds, índice de calidad del sueño de Pittsburg (PSQI) y el de calidad de vida de la OMS (38). En otro estudio hecho durante 3 semanas con melatonina PR 2 mg en pacientes con DM tipo II e insomnio, se encontró mejoría estadísticamente significativa de la eficiencia del sueño, menor número de despertares y no hubo asociación con cambios en el metabolismo de la glucosa ni los lípidos. También, se han encontrado hallazgos positivos para pacientes con HTA e insomnio (38).

En otros estudios cruzados, doble ciego, controlados con placebo se evaluó el efecto de dosis única de melatonina PR de 6 mg, Zaleplon 10 mg, zopiclona 7,5 mg, temazepam 15 mg y melatonina PR de 2 mg, evidenciando que la última no afectó la función psicomotora, la memoria, la atención ni la capacidad para conducir; su presentación de 6 mg se probó en voluntarios jóvenes observando que no alteró el rendimiento psicomotor a pesar de la dosis; en contraste tanto el Zolpidem 10 mg, Zaleplon 10 mg, zopiclona 7,5 mg o una terapia de combinación (Zolpidem+melatonina PR) deterioró la mayoría de las funciones psicomotoras, alteró la habilidad para conducir y enlenteció la recuperación de la memoria en los pacientes (38).

Ferracioli-Oda et al., en el 2013 realizan un Metanálisis buscando dilucidar la eficacia de la melatonina en el tratamiento de los trastornos primarios del sueño, demostrando con datos estadísticamente significativos que la melatonina reduce la latencia, aumenta el tiempo total y mejora la calidad del sueño en estudios a corto plazo (4 semanas o menos). Sus efectos son modestos versus el placebo y otros hipnóticos, pero no se disipan por su uso continuo y se destaca el perfil benigno de efectos adversos en comparación con los otros tratamientos. La limitación de los resultados está en que las muestras de los estudios son pequeñas, no hay ensayos clínicos que midan la eficacia cabeza a cabeza de las sustancias utilizadas en el insomnio, a diferencia de los Metanálisis publicados con Benzodiacepinas y otras moléculas usadas en los trastornos del sueño. La reducción de la latencia del sueño es de poco menos de 7 minutos con la melatonina y de 12,8 a 17 minutos con las benzodiacepinas y otras medicaciones no benzodiacepinas, respectivamente (20).

4.7.7. Eficacia de la melatonina en el tratamiento de discontinuación de medicaciones hipnóticas

Visser FH et al., en el 2007 publican los resultados de un ensayo controlado con placebo cuyo objetivo fue averiguar si la administración de melatonina facilita la interrupción del tratamiento con Benzodiacepinas en pacientes con insomnio crónico que vivían en los Países Bajos. El seguimiento se realizó durante 1 año midiendo los parámetros del sueño con cuestionarios de calidad del mismo, así como, muestras de orina para detectar presencia de Benzodiacepinas que marcan la recaída del paciente. Según la benzodiacepina tomada por el paciente, se realizó dosis equivalencia a Diazepam suministrada por 2 semanas para dar al paciente estabilidad sintomática antes de entrar al estudio; luego, se inició una disminución gradual de la dosis de benzodiacepinas cada 2 semanas (75%, 50%, 25%, 12,5%, 0 %) hasta llegar a la interrupción de la molécula. A la par se adiciona melatonina de 5 mg y en otro grupo placebo, suministrados 4 horas antes de dormir. Después de interrumpir el uso de benzodiacepinas se siguió la terapia con melatonina o placebo según el grupo, por 6 semanas más. La muestra total fueron 38 pacientes (16 hombres y 22 mujeres), donde el 40% luego de un año habían dejado su uso, tanto en el grupo de melatonina como en el de placebo, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa. Se evidenció la poca disposición de los pacientes para dejar de usarlas benzodiacepinas, siendo más fácil la interrupción en pacientes que tomaban dosis bajas (36).

En estudio previos, Garfinkel et al., demostró en su ensayo aleatorizado, controlado con placebo usando melatonina de 5 mg datos estadísticamente significativos en la interrupción de la toma de benzodiazepinas (78% eficacia para la melatonina y 25% para el placebo). En otro grupo en manejo con melatonina PR de 2 mg se encontró que facilito la interrupción de los hipnóticos, pero también ayudo la voluntad de los pacientes en la suspensión de los mismos (38,57). Cardinali DP et al., no apoya la eficacia de la melatonina en la interrupción del uso de benzodiazepinas a dosis bajas (58). Kunz D et al., observo en un grupo de 112 pacientes que usaban hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos, como el 31 % suspendió el medicamento luego de 3 meses de seguimiento e inicio de melatonina PR de 2 mg (36,59).

4.7.8 Eficacia y uso de la melatonina en poblaciones especiales

Varios estudios han demostrado que en pacientes con esquizofrenia los niveles de melatonina se reducen en el plasma. El tratamiento con melatonina ha mostrado mejoría significativa en la eficacia del sueño (80% melatonina vs 67% placebo); además, se halló sin resultados estadísticamente significativos, una disminución de la latencia y aumento del tiempo total del sueño (31).

Numerosos estudios en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, HTA y DM tipo II han publicado la eficacia de la melatonina en la reducción de la latencia, mejora de la calidad y aumento del tiempo total del sueño, sin producir síntomas de abstinencia o insomnio de rebote tras su suspensión, así como el perfil seguro de la molécula a dosis de 5,4 mg administrado entre 8 y 16 días (31).

Los trastornos del sueño están relacionados hasta con el 45% de los síntomas neuroconductuales en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 157 pacientes (edad media: 77 años) con EA, a quienes se le suministraron según el grupo, diferentes dosis de melatonina (2,5 mg PR y 10 mg liberación rápida) por 8 semanas; se encontró que no mejoraron las medidas objetivas de la actigrafía, pero hubo tendencia a la recuperación del tiempo total de sueño (16 minutos: melatonina PR, 13 minutos: liberación rápida y 3 minutos para el placebo). La calidad del sueño mejoró cuando se compararon los resultados de la melatonina PR con el placebo. Las presentaciones de melatonina fueron toleradas y no se observaron eventos adversos en

comparación con el placebo (31,60). Serfaty et al., encontraron resultados en contra de la melatonina en la muestra de 25 pacientes (Edad media: 84,2 años) con EA que recibieron 6 mg de melatonina PR o placebo durante dos semanas con una semana de lavado. No hubo diferencias significativas en el tiempo total de sueño, el número de despertares ni en la eficiencia del sueño medidos por la actigrafía de muñeca.

4.8. Definición de los parámetros del sueño

-Latencia del sueño: Tiempo que transcurre entre la hora de acostarse y el inicio del primer segmento del sueño (7,38).

-Eficiencia del sueño: Porcentaje de tiempo total empleado en la cama luego del inicio del sueño (7,32).

-Calidad del sueño: Calidad subjetiva percibida del sueño (7).

-Tiempo total de sueño: Tiempo total que se pasa dormido o el porcentaje de tiempo en el tercer segmento del sueño (REM) (7,32).

-Despertar luego del inicio del sueño (WASO): Tiempo que pasa despierto luego de los despertares nocturnos (32,38).

4.9. Escalas de medición y evaluación del sueño

-Cuestionario de evaluación de los parámetros del sueño de LEEDS (LSEQ): Mide 4 dominios de la conducta al dormir y al despertar (Calidad del sueño, latencia del sueño, comportamiento al despertar y el despertar luego del sueño). Usa 10 escalas análogas visuales que van de 0 a 100 mm, una disminución de 10 mm se considera clínicamente significativo (Anexo 7) (38).

-Agenda diaria del sueño: Se utiliza para registrar la latencia del sueño, la hora de ir a la cama, la calidad del sueño durante la noche y la calidad general de día (38).

-Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI): Este inventario evalúa parámetros del sueño como la calidad, la latencia, duración, eficiencia habitual y perturbaciones del sueño; además, examina la utilización de medicación para dormir y la disfunción durante el día. La puntuación va en una escala de 0 a 3 siendo 3 puntuación negativa, una disminución en la puntuación indica mejoría de los síntomas (Anexo 8) (38).

-Test del instituto de medicina de sueño del hospital de NorthSide (NHSMI): Este test evalúa al paciente mediante 38 ítems con el fin de descartar insomnio secundario. Luego se aplican preguntas que evalúan la calidad del sueño arrojando un puntaje que oscila entre 0 y 8 puntos (7,20,38).

-Índice de la calidad de vida y bienestar de la OMS: Mide los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud (estado de ánimo positivo, la vitalidad e intereses) de las últimas 2 semanas. Se mide en una escala de 6 puntos, donde un aumento en la puntuación indica mejora en el bienestar (38).

5. Objetivos

5.1. General

Determinar la eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor (≥ 55 años) comparado con placebo, benzodiazepinas y zopiclona mediante una revisión sistemática.

5.2. Específicos

Evaluar el nivel de evidencia de los estudios incluidos en esta revisión sistemática sobre el uso de melatonina en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor.

Comparar la melatonina con placebo, zopiclona y benzodiazepinas en la eficacia del tratamiento del insomnio primario, medido en la reducción de la latencia, mejora de la eficiencia, aumento del tiempo total de sueño, reducción en el número de despertares nocturnos y restablecimiento de la calidad del sueño.

Identificar la dosis y presentación de melatonina en la reducción de la latencia, mejora de la eficiencia, aumento del tiempo total del sueño, reducción del número de despertares nocturnos y restablecimiento de la calidad del mismo.

Describir las reacciones adversas al uso de la melatonina en el tratamiento del insomnio en el adulto mayor.

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño general del estudio

6.1.1. *Tipo de estudio*: Revisión sistemática de la literatura. Para esta revisión, se utilizará la metodología propuesta por Liberati et al. en “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration (Liberati et al. 2009) La declaración PRISMA da directrices para la publicación de revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias. Según el Manual Cochrane “Una revisión sistemática intenta reunir toda la evidencia empírica que se ajuste a criterios predefinidos de elegibilidad para responder a una pregunta de investigación específica planteada previamente. Utiliza métodos explícitos y sistemáticos que son seleccionados con el fin de minimizar el sesgo, proporcionando así resultados fiables, desde donde pueden obtenerse conclusiones.”

6.1.2. *Tipo de estudios incluidos*: Ensayos clínicos aleatorizados, cohorte, casos y controles y estudios cross sectional.

6.1.3. *Tipos de participantes*: Se incluyeron estudios con pacientes mayores o iguales de 55 años, con diagnóstico de Insomnio primario (DSM IV) e Insomnio no orgánico (CIE 10), que reciban tratamiento con Melatonina, Zolpidem, Benzodiazepinas y placebo.

6.2. Formulación de hipótesis

6.2.1. *Hipótesis nula*: La Melatonina es igual o menos eficaz en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor comparado con benzodiazepinas, placebo y zolpidem.

6.2.2. *Hipótesis alterna*: La Melatonina es más eficaz en el tratamiento del insomnio primario en el adulto mayor comparado con benzodiazepinas, placebo y zolpidem.

6.3. Fase 1: Búsqueda de artículos

6.3.1. Términos de búsqueda

Los descriptores MeSH (*Medical Subject Headings*) empleados fueron “*Melatonin*”, “*Sleep*” y “*Elderly*”. Los términos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: “*melatonin*”, “*sleep*” “*Sleep Initiation and Maintenance Disorders*”, “*elderly*” “*sono*”, “*sueño*”, “*melatonina*”, “*idoso*” y “*anciano*”. Tanto los descriptores seleccionados, como las ecuaciones de búsqueda construidas a partir de los mismos, fueron corroborados y validados por el tutor temático de este proyecto, profesor adscrito de la universidad del Rosario de la de especialidad de Psiquiatría.

Tabla 4: Descriptores de búsqueda

	<i>Términos MeSH</i>	<i>Términos DECS</i>
#1	Melatonin	“ <i>Melatonina</i> ”
#2	Sleep	“ <i>Sono</i> ” OR “ <i>Sueño</i> ” OR “ <i>Sleep Initiation and Maintenance Disorders</i> ”
#3	Elderly	“ <i>Idoso</i> ” OR “ <i>Anciano</i> ”

6.3.2. Sintaxis de búsqueda

Se combinaron los descriptores MeSH y DECS usando el operador booleano “AND”, determinando las ecuaciones de búsqueda que se muestran a continuación:

- Melatonin AND elderly AND insomnia
- Melatonin AND elderly AND Sleep Initiation and Maintenance Disorders
- Melatonin AND elderly AND Sleep Disorders
- MelatoninaANDsueño AND anciano

Se emplearon como límites de búsqueda *Clinical Trial phase IV*, *Controlled Clinical Trial*, *Randomized Clinical Trial*, *Systematic Review*, *Meta-Analysis*, journal article, Multicenter Study, Cross Sectional study, excepto en SpringerLink donde los límites fueron article, English, medicine y la fecha de publicación.

Tabla 5: Sintaxis de búsqueda

Fuentes de información	Sintaxis de búsqueda	Límites de búsqueda
PUBMED	-Melatonin AND elderly AND insomnia - Melatonin AND elderly AND Sleep Initiation AND Maintenance Disorders	Clinical Trial phase IV, Controlled Clinical Trial, Randomized Clinical Trial, Systematic Review, Meta-Analysis, journal article, Multicenter Study, Cross Sectional study; Edad; Idioma; fechas de publicación (2009 – 2014)
SCIENCEDIRECT	-Melatonin AND elderly AND insomnia -Melatonin AND elderly AND Sleep Initiation AND Maintenance Disorders - Melatonin AND elderly AND Sleep Disorders	Journal; Title-Abstr-Key; fechas de publicación (2009 – 2014)
SPRINGERLINK	-Melatonin AND elderly AND insomnia - Melatonin AND elderly AND Sleep Disorders	Article, medicine, idioma, fechas de publicación (2009 – 2014)
COCHRANE	Melatonin AND elderly AND Sleep Initiation AND Maintenance Disorders	Idioma, fechas de publicación (2009 – 2014)
SciELO.	Melatonina AND sueño AND anciano	Idioma, fechas de publicación (2009 – 2014)

6.3.3. Período de publicación e idioma

Las publicaciones que se revisaron fueron las que estaban en español e inglés, entre los años de 2009 a 2014, teniendo como fecha última de revisión 30 de septiembre de 2014.

6.3.4. Fuentes de información

La búsqueda de los estudios se realizó en las bases de datos, PUBMED, SCIENCE DIRECT, SPRINGERLINK y BVS (Biblioteca Virtual en Salud). Esta última es un meta-buscador que comprende: LILACS, IBECS, MEDLINE, la biblioteca Cochrane y SciELO.

6.3.5. Otras herramientas para la búsqueda

Se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes.

6.3.6. Búsqueda de literatura gris

Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, las bases de datos utilizadas para este fin fueron: *OpenGrey*, *PsycEXTRA*, *National Technical Information Service* y *CINAHL*.

6.4. Fase 2: Recolección de información y selección de artículos

6.4.1. Búsqueda y selección de estudios

La selección de referencias se realizará en cuatro fases:

I. Primer filtro: Se realizó una búsqueda por parte de tres revisores independientes para identificar los artículos candidatos a evaluación. Selección de referencias por título (Proceso conjunto realizado por las 2 investigadoras), buscando que contengan como mínimo 2 de los 3

términos de búsqueda definidos. Posterior a este proceso y a un control de duplicados de forma manual, se identificarán las referencias para el segundo filtro.

II. Segundo filtro: Selección de referencias por abstract teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Si se presentan dudas en relación a la inclusión de un artículo en este filtro se solicitará al asesor temático que determine la inclusión.

III. Tercer filtro: Los artículos que pasaron esta fase, fueron leídos en su totalidad de manera independiente por los mismos tres revisores con el fin de definir su inclusión definitiva en la revisión de acuerdo con los criterios de selección expuestos. Eliminación de referencias que abordaran comorbilidades, administración de melatonina para otros fines, estudios farmacológicos de fase I o II.

Tabla 6: Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Referencias de los últimos 5 años a partir del 31 de agosto del 2009 a 30 septiembre de 2.014. - Los idiomas que se revisaran serán inglés y español - Se revisaron ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios cross sectional, estudios de casos y controles. - Personas mayores o iguales de 55 años de edad con insomnio primario. - Pacientes con diagnóstico de insomnio según DSM – IV, DSM – V, o CIE - 10. - Medicamentos de comparación Benzodiazepinas, placebo, zopiclona. - Que se hayan desarrollado en humanos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios de toxicología (que estudien intoxicaciones, eventos adversos) estudios genéticos y estudios moleculares. - Estudios sobre la melatonina para otros fines diferentes al objetivo del estudio, estudios farmacológicos de fase I o II.

6.4.2. Tipo de intervención

Tratamiento con Melatonina sola o en combinación con zolpidem, benzodiazepinas y /o placebo; a cualquier dosis, y durante cualquier periodo de tiempo.

6.4.3. Tipo de comparación:

Melatonina comparada con zolpiclona, benzodiazepinas y placebo.

6.4.4. Tipo de medidas de resultado

Los desenlaces que se buscaron en los estudios fueron la latencia del sueño, el tiempo total de sueño, eficiencia del sueño, la calidad de sueño, reducción del número de despertares nocturnos, al menos con datos estadísticamente significativos en comparación entre melatonina y placebo; melatonina y benzodiazepina; melatonina y zopiclona.

6.5. Fase 3. Evaluación de la calidad de los estudios

Cada estudio candidato para la revisión final fue leído por los investigadores para verificar su calidad según los Criterios de Jadad. Se aceptaron para su ingreso aquellos estudios que puntuaran al menos 3 de un puntaje total de 5.

Tabla 7: Criterios de Jadad para evaluar la calidad de un ensayo clínico

<i>Item de Evaluación</i>	<i>Puntaje</i>	
	SI	NO
¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)?	1 punto	0 puntos
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de randomización y este método es adecuado?	1 punto	0 puntos, el método es inadecuado=-1 punto
¿El estudio se describe como doble ciego?	1 punto	0 puntos
¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado?	1 punto	0 puntos, el método es

		inadecuado=-1 punto
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	1 punto	0 puntos

Fuente: Jadad AR, Moore RA, et al. Assessing the quality of report of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. Controlled Clinical Trials: 1.996, 17:1-12.

6.6. Fase 4: Lectura crítica y análisis de resultados

Se realizó una lectura crítica a los artículos que cumplieron a cabalidad los criterios de inclusión. Se utilizó un esquema en EXCEL para la extracción sistemática de los datos de los estudios seleccionados que facilitó su análisis, incluyendo los siguientes ítems:

- Título;
- Primer autor, correspondiente al apellido del mismo;
- País y año de publicación;
- Número de referencia, para facilitar una eventual revisión posterior del artículo completo;
- Métodos, donde se debe especificar el enmascaramiento, el tipo de intervención, el tipo de comparación, el tipo de medida de resultados y el tiempo de seguimiento;
- Participantes, donde se debe aclarar sus características, los criterios empleados para su diagnóstico y el tamaño total de la muestra;
- Medidas de resultados, latencia del sueño, tiempo total del sueño, calidad del sueño, reacciones adversas;
- Intervenciones, donde debe anotarse el número de sujetos asignados a cada grupo y las dosis empleadas;
- Resultados, que fueran congruentes con los objetivos;
- Conclusiones, que fueran congruentes con los objetivos;

- Puntaje total de la escala de Jadad, la cual está adjunta como parte de este instrumento;
- Anotaciones, correspondientes a otros aspectos que a parecer del revisor sean de importancia y no hayan sido previamente explicitados.

Según la clasificación de la *US Agency for Healthcare Research and Quality* (Tabla 8), por los criterios de selección definidos la totalidad de los artículos incluidos en esta revisión tuvo un nivel de evidencia 1b.

Tabla 8: Niveles de evidencia según la US Agency for Healthcare Research and Quality

Ia	Evidencia obtenida de un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización
IIb	Evidencia científica obtenida de al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia

Fuente: Blanco JH, Maya JM. Fundamentos de Salud Pública: Epidemiología básica y principios de investigación. CIB 2ª Ed. Medellín, 2012.

6.7. Fase 5: Elaboración del informe final

Luego de la obtención de los datos y tras el análisis de los mismos, se procedió a la realización del informe final escrito. Tal informe fue resumido y estructurado como artículo para su posterior publicación en eventos y/o revistas científicas del área.

6.8. Control de sesgos

En este estudio, estuvo dado por el cumplimiento de los criterios de selección, la realización del proceso por parte de tres revisores independientes y la inclusión de herramientas de búsqueda que incluyeran literatura gris y datos aún no publicados.

6.9. Conflictos de interés

Ninguno que declarar por parte de los investigadores y tutores temático ni metodológico.

7. Aspectos Éticos de la Investigación

Este proyecto cumplió con los requisitos y normas establecidas en el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, la Declaración de Helsinki en su revisión de 2000 y las Normas Éticas Internacionales para Investigaciones Biomédicas de la Organización Mundial de la Salud de 1996. Dado que este estudio tiene un carácter meramente documental, corresponde a una investigación sin riesgo según lo define el artículo 11 de la Resolución No. 008430, emanada del Ministerio de Salud el 4 de Octubre de 1993:

“Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

8. Plan de Análisis

Para la realización de este estudio se realizó inicialmente una descripción del proceso de búsqueda sistemática, seguido de la descripción de los hallazgos de cada estudio para cada desenlace propuesto en la estrategia PICO y en los objetivos de la presente revisión. En caso de que al menos hubiera dos artículos con diseños metodológicos similares entre sí donde emplearan la misma medida de desenlace, se realizó un meta-análisis de diferencia de medias en el paquete estadístico EpiDat 3.1; en caso de que se evidenciara marcada heterogeneidad entre los estudios, se realizó un análisis por el modelo de efectos aleatorios, caso contrario se empleó el modelo de efectos fijos.

9. Cronograma

Tabla 9: Cronograma de actividades

		2014– 2015					
		JUL- AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENERO – FEB
F0	Elaboración de la pregunta de investigación						
	Revisión del estado del arte						
F1	Búsqueda de artículos						
F2	Recolección de información y selección de artículos						
F3	Evaluación de la calidad de los estudios						
F4	Lectura crítica y análisis de resultados						
F5	Elaboración del informe final						

10. Presupuesto

Tabla 10: Presupuesto

<i>Concepto</i>	<i>Valor Unitario</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Valor Total</i>
Cartucho para impresora	\$70.000	1	\$70.000
Resma de papel tamaño carta	\$8.000	1	\$8.000
Encuadernación	\$4.000	1	\$4.000
CD	\$2.000	3	\$6.000
Hora investigador	\$30.000	1	\$3.240.000
<i>TOTAL</i>			\$3.328.000

11. Resultados

La búsqueda inicial arrojó 1056 artículos, de los cuales quedaron 229 artículos tras aplicar los respectivos límites en cada base de datos (Tabla 11). Luego de depurar la búsqueda, al excluir 21 artículos, se revisaron los títulos de 208 referencias, excluyendo 71 artículos irrelevantes por estudiar una temática diferente, 46 artículos que estudiaban enfermedades distintas al insomnio primario, 42 estudios que abordaban intervenciones distintas a melatonina, tres artículos en francés, dos estudios de medición de melatonina endógena y un estudio imagenológico-estructural. Los 43 artículos restantes pasaron a la segunda fase de revisión, correspondiente a la lectura de resúmenes, excluyendo cinco artículos que incluyeron personas menores a los 55 años y 27 revisiones narrativas, por lo que se preseleccionaron once artículos para la revisión crítica; de los cuales se excluyeron tres estudios cuyos datos fueron publicados en otros que ingresaron a esta RSL, una revisión sistemática que evaluó dosis mínima efectiva, una RSL que incluía otras opciones terapéuticas en el análisis y dos estudios clínicos con melatonina cuyos desenlaces no cumplían los objetivos de la presente revisión. En este sentido, ingresaron a la última fase cuatro referencias correspondientes a cuatro ensayos clínicos aleatorizados. No hubo discrepancia tras la lectura crítica y selección de artículos por parte de las investigadoras. En la literatura gris no se encontraron referencias y la búsqueda en bola de nieve arrojó artículos ya incluidos. El proceso de selección está diagramado en el flujograma de la Figura 1.

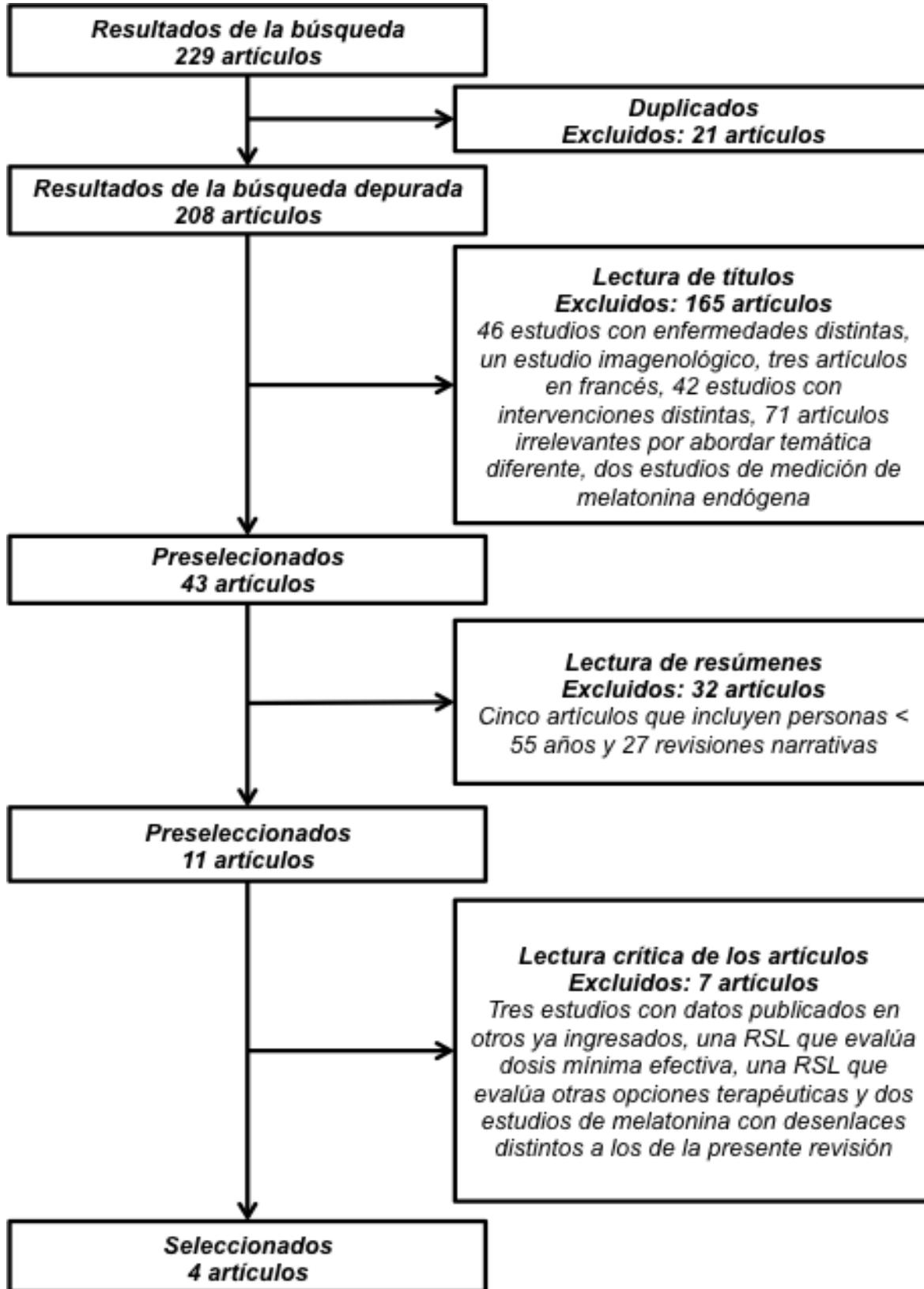


Figura 1: Flujograma de selección de artículos

Tabla 11: Resultados de la búsqueda

<i>Base de Datos</i>	<i>Sintaxis de búsqueda</i>	<i>Límites</i>	<i>Resultados</i>
<i>PubMed</i>	((("Melatonin") AND "Sleep Initiation and Maintenance Disorders") AND "Aged")	Article Types (Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews); Publication Dates (From 2009/08/31 to 2014/09/30); Species (Humans); Languages (English, Spanish); Ages (Aged: 55+ years)	26
<i>BVS</i>	((("Melatonin") AND "Sleep Disorders") AND "Aged")	Aspecto clínico (Terapia); Idioma (inglés, español); Año (2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014)	41
<i>SpringerLink</i>	"Melatonin" AND "Sleep disorders" AND "Elderly"	Content Type (Article); Discipline (Medicine); Language (English); Years (2009 to 2014)	153
<i>Cochrane</i>	"Melatonin" AND "Sleep disorders" AND "Elderly"	All aged (55 years and over); humans; english OR spanish; Study type (comparative study, controlled clinical trial, meta analysis, multicenter study, randomized controlled trial, review OR review of literature); yrs (2009 to 2014); last 5 years	2
<i>Science Direct</i>	((("Melatonin") AND "Sleep Disorders") AND "Aged")	Article Types (Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews); Publication Dates (From 2009/08/31 to 2014/09/30); Species (Humans); Languages (English, Spanish); Ages (Aged: 55+ years)	7

11.1. Características de los estudios incluidos.

Fueron incluidos cuatro artículos para la revisión final, obteniendo una muestra total de 370 pacientes con una edad promedio de poco más de 70 años, la mayoría de ellos de sexo femenino. Las características demográficas están descritas en la Tabla 12.

Tabla 12: Datos demográficos de la muestra

Autores	Título	N	Edad Promedio años	Sexo Femenino n (%)
Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T	<i>Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	22	75.0	15 (68.1)
Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L	<i>The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia</i>	40	60.7	16 (40.0)
Gooneratne NS, Edwards AYZ, Zhou C, Cuellar N, Grandner MA, Barret JS	<i>Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults</i>	27	74.6	20 (74.0)
Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N	<i>Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response</i>	281	71.0	192 (68.3)
TOTAL		370	70.2	243 (65.6)

Según la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, todos los artículos incluidos en esta revisión tuvieron un nivel de evidencia 1b correspondiente a ensayos clínicos aleatorizados y controlados (Tabla 13).

Tabla 13: Nivel de evidencia de los estudios incluidos

Ref.	Autores	Título	País	Nivel de evidencia
58	Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T	<i>Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</i>	España, 2009	Ib
178	Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L	<i>The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia</i>	Francia, 2009	Ib
110	GooneratneNS, Edwards AYZ, Zhou C, Cuellar N, Grandner MA, Barret JS	<i>Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults</i>	Estados Unidos, 2012	Ib
137	Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N	<i>Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response</i>	Escocia, 2010	Ib

En la Tabla 14 se muestran los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios según la escala de Jadad. Todos los estudios fueron de buena calidad, con un puntaje que fluctuó entre 3 y 5.

Tabla 14: Evaluación de la calidad de los estudios

Ref.	Autor	Titulo	Escala de Jadad					
			P1	P2	P3	P4	P5	Total
58	Garzón et al.	Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study	1	1	1	1	1	5
178	Luthringer et al.	The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia	1	0	1	1	0	3
110	Gooneratne et al.	Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults	1	1	1	1	0	4
137	Wade et al.	Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response	1	0	1	1	1	4

11.2. Comparación de los diseños metodológicos

En la Tabla 15 están descritas las características metodológicas de los estudios incluidos.

Tabla 15. Características metodológicas de los estudios incluidos

Ref.	País, año	Tipo de estudio	Dosis	Liberación	Duración	Medidas de desenlace
58	España, 2009	Ensayo cruzado, prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en población no hospitalaria con historia de trastornos del sueño	5 mg	Inmediata	18 semanas	NHSMI, GDS, GAS

178	Francia, 2009	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en laboratorio de sueño	2 mg	Prolongada	3 semanas	LSEQ, polisomnografía, CFF, RRT, MRT, TRT
110	Estados Unidos, 2012	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de tres brazos (placebo, melatonina de baja y alta concentración)	0.4 y 4.0 mg	Inmediata/ Prolongada	6 semanas	PSQI, polisomnografía
137	Escocia, 2010	Análisis <i>post hoc</i> con nueva edad de corte a un estudio cuyos resultados habían sido publicados previamente, correspondiente a un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	2 mg	Prolongada	3 semanas (seguido de un período de 26 semanas de tratamiento y 2 semanas de wash-out)	PSQI, diario de sueño, WHO-5 índice de bienestar, CGI-I y CGI-S.

11.3. Eficacia de la intervención

A. Cambios en los hábitos de sueño

Wade et al. encontraron que la diferencia media de tratamiento en el puntaje global de PSQI fue significativa en el grupo tratado con Melatonina en comparación con placebo (-0.66; p=0.003), con un aumento en el tiempo total de sueño y en la calidad de vida (índice WHO-5) tras tres semanas de

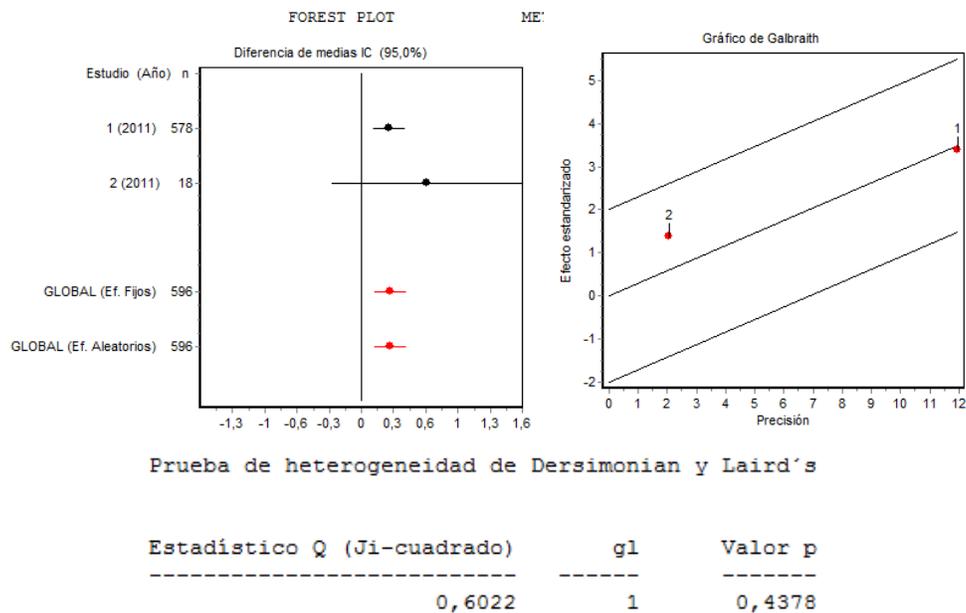
tratamiento. Por el contrario, aunque Gooneratne et al. encontraron que la melatonina mejora los puntajes globales de la PSQI, este efecto no es estadísticamente significativo en comparación con placebo para ninguna de las dos dosis empleadas (0.4 mg, -2.0 +/- 3.2; p=0.0978; 4.0 mg, -3.3 +/- 5.1; p=0.0690).

Tras adelantar el análisis de los resultados de Wade et al. y Gooneratne et al. (Tabla 16), se encontró que eran estudios muy homogéneos, pero se evidenció un resultado no estadísticamente significativo a favor de la melatonina para la mejoría de los hábitos de sueño (d=0.29) en pacientes mayores de 55 años comparado con placebo al observar los modelos de efectos fijos y aleatorios mayores de 0 (Q=0.6022; p=0.4378).

Tabla 16. Mejoría en los hábitos de sueño según Wade et al. (1) y Gootneratne et al. (2) medido por PSQI

RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	Año	n	d	IC (95,0%)		Pesos (%)	
						E. fijos	E. aleat.
1	2011	578	0,2815	0,1176	0,4454	97,1381	97,1381
2	2011	18	0,6651	-0,2897	1,6198	2,8619	2,8619
Efectos fijos		596	0,2925	0,1310	0,4540		
Efectos aleatorios		596	0,2925	0,1310	0,4540		



B. Calidad del sueño

El tratamiento con melatonina mejoró la calidad del sueño significativamente en comparación con el inicio del estudio (-3.72 +/- 0.45; $P < 0.001$) y el grupo placebo (3.44 +/- 0.56; $p < 0.025$) de acuerdo con los resultados del test NHSMI según lo reportaron Garzón et al. El estudio de Luthringer et al. mostró que los puntajes de la escala de calidad del sueño (QOS) del LSEQ mejoraron significativamente en el grupo tratado con melatonina PR (-7.5 mm, $p = 0.004$) en comparación con los valores iniciales, pero no en el grupo tratado con placebo y aunque el efecto no fue significativamente distinto entre el grupo tratado con melatonina y el grupo placebo, el número de pacientes que mejoró 10 mm o más en las escalas QOS fue mayor en los primeros ($p = 0.018$).

C. Latencia de sueño

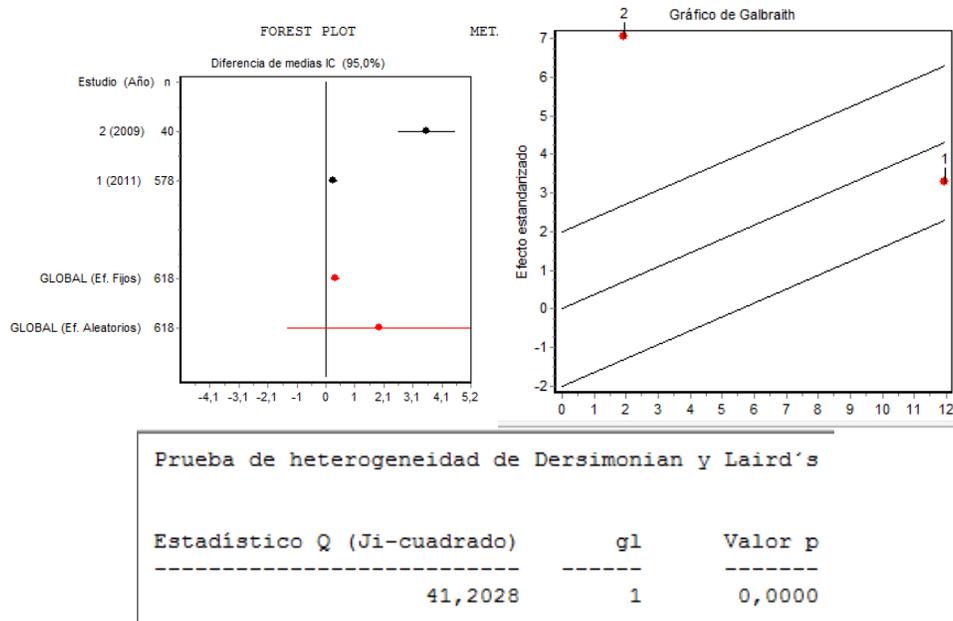
Gooneratne et al. no encontraron cambios significativos en la latencia de sueño y la eficiencia de sueño objetivados por polisomnografía con el tratamiento de melatonina. Por el contrario, la latencia de sueño disminuyó entre siete minutos ($p = 0.011$, en comparación con el inicio) y nueve minutos ($p = 0.02$, en comparación con placebo) en el estudio de Luthringer et al.. Wade et al., por su parte, hallaron que la latencia de sueño subjetiva disminuyó significativamente con el uso de Melatonina en 7.8 minutos ($p = 0.014$, en comparación con placebo y al inicio del tratamiento).

No obstante los resultados por separado muestran que la melatonina es efectiva para la mejoría de la latencia del sueño medida de forma subjetiva, al meta-analizar los resultados de los trabajos de Luthringer et al. y Wade et al. se evidencia que el efecto no difiere estadísticamente del placebo ($d = 1.9$, modelo de efectos aleatorios), hallazgos que se encuentran en el contexto de una heterogeneidad elevada ($Q = 41.20$; $p = 0.00$)

Tabla 17: Latencia de inicio del sueño según resultados en pregunta 2 de la LSEQ según lo reportado por Wade et

al. (1) y Luthringer et al. (2)

Estudio	Año	n	d	IC (95,0%)		Efectos (s)	
				E. fijos	E. aleat.		
2	2009	40	3,6056	2,6014	4,6097	2,5927	48,8494
1	2011	578	0,2733	0,1095	0,4372	97,4073	51,1506
Efectos fijos		618	0,3597	0,1980	0,5214		
Efectos aleatorios		618	1,9011	-1,3635	5,1657		



D. Arquitectura del sueño

Al final del período de tratamiento tanto la duración de las distintas etapas del sueño como el número de ciclos de sueño no fueron significativamente distintas entre los grupos tratados con melatonina o placebo en los estudios de Luthringer et al. o Gooneratne et al.

E. Funcionamiento diurno

El funcionamiento diurno fue mucho mejor en los pacientes en tratamiento con melatonina en el estudio de Luthringer et al., con una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (tiempo de respuesta total, $p=0.026$ y tiempo de respuesta motora, $p=0.014$)

11.4. Seguridad de la intervención

En general el tratamiento con melatonina fue bien tolerado en todos los estudios. No se presentaron eventos adversos serios con el uso de melatonina, siendo los más frecuentes cefalea, síntomas gastrointestinales, infecciones/infestaciones, trastornos del Sistema Nervioso y trastornos psiquiátricos sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la incidencia de eventos adversos. En la Tabla 18 son reproducidas las frecuencias de aparición de eventos adversos. En la columna del estudio de Wade et al. se presentan las frecuencias de eventos adversos en el total de la población estudiada, sin análisis por subgrupos de edad (es decir, de 18 a 80 años) con base en lo descrito en un artículo distinto al empleado en la presente revisión pero que corresponde al mismo estudio y, por ende, a los mismos resultados.

Tabla 18: Frecuencia de eventos adversos en los estudios incluidos

	Wade et al.*				Luthringer et al.				Garzón et al.			
	Melatonina (N=928)		Placebo (N=711)		Melatonina (N=20)		Placebo (N=20)		Melatonina (N=22)		Placebo (N=22)	
	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Trastornos cardíacos	15	1,61	3	0,42	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos del oído y el laberinto	13	1,4	3	0,42	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos oculares	25	2,69	7	0,98	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos gastrointestinales	131	14,11	68	9,56	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos generales y del sitio de administración	33	3,55	21	2,95	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Infecciones e infestaciones	214	23,06	103	14,48	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Envenenamiento y complicaciones procedimentales	43	4,63	15	2,1	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Investigaciones	29	3,12	16	2,25	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos metabólicos y nutricionales	8	0,86	6	0,84	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	134	14,43	55	7,73	-----	-----	----	----	-----	-----	-----	-----
Trastornos neurológicos	66	7,11	42	5,9	4**	20	3**	15	-----	-----	-----	-----

Trastornos psiquiátricos	22	2,37	17	2,39	----	----	---	----	----	----	----	----
Trastornos renales y urinarios	38	4,09	11	1,54	----	----	---	----	----	----	----	----
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	15	1,61	4	0,56	----	----	---	----	----	----	----	----
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	59	6,35	34	4,78	----	----	---	----	----	----	----	----
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	55	5,92	22	3,09	----	----	---	----	----	----	----	----
Procedimientos quirúrgicos y médicos	8	0,86	8	1,12	----	----	---	----	----	----	----	----
Trastornos cardiovasculares	18	1,93	5	0,7	----	----	---	----	1***	4,5	----	----

* Wade AG, Ford I, Crawford G, McConachie A, Nir T, 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 Medicine 2010, 8: 51-69. ** Cefalea fue el único evento adverso reportado por Luthringer et al. *** +Unico evento adverso reportado: palpitaciones en una paciente portadora de marcapasos, sin relación causal directa entre este evento y melatonina. ----: No Reporta

12. Discusión

El tratamiento de los problemas del sueño en ancianos en muchas ocasiones se convierte en un verdadero reto clínico por los cambios propios de la edad aunados a múltiples comorbilidades y polifarmacia, obligando al profesional a buscar intervenciones no sólo eficaces sino seguras con tal de disminuir sus consecuencias. En este sentido, se ha propuesto multitud de abordajes psicofarmacológicos que incluyen benzodiacepinas, agonistas de los receptores de benzodiacepinas, agonistas de los receptores de melatonina, entre otros, con resultados y seguridad dispares.

Los agonistas del receptor de melatonina (melatonina y ramelteon) constituyen una nueva clase de medicamentos para el insomnio. A diferencia de los medicamentos hipnóticos actualmente existentes en el mercado cuyo mecanismo de acción se basa en la modulación de los receptores GABA-A, los agonistas del receptor de melatonina no alteran las funciones cognitivas ni incrementan el riesgo de caídas y tienen un mínimo potencial de abuso. Las características farmacodinámicas únicas de la melatonina sugieren que podría ser una opción eficaz y segura para el manejo del insomnio primario en ancianos, razón por la cual su estudio ha dado lugar a la publicación de multitud de trabajos de variada complejidad metodológica, particularmente cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con prometedores resultados.

Aunque la búsqueda inicial arrojó un amplio número de referencias, tras la lectura concienzuda se hizo evidente que muchos correspondían a simples coincidencias en los términos de búsqueda que no tenían relación alguna con los objetivos del estudio. Incluso algunos de los que podrían seleccionarse, tenían diseños metodológicos que impedían su inclusión, particularmente series de casos y comunicaciones anecdóticas sin ninguna estandarización; es llamativo también la publicación de los resultados de una misma población varias veces, lo que obligó a las investigadoras a seleccionar sólo uno de los artículos por estudio correspondiente.

Aún cuando el protocolo inicial fue diseñado de tal manera que se pudiera captar el mayor número de estudios posibles, de acuerdo con los objetivos de la revisión sólo los ensayos clínicos aleatorizados fueron seleccionados. Ninguno de los estudios que se encontraron en la búsqueda fue realizado en el

contexto colombiano o latinoamericano, por lo que no se cuenta con hallazgos propios de esta población.

Los cuatro artículos seleccionados aportaron una muestra total de 370 pacientes, más de la mitad mujeres con una edad promedio de 71 años. Esos estudios evaluaron la eficacia de melatonina para el insomnio primario pero con desenlaces distintos, por lo que la cuantificación de sus resultados fue realizada con distintos instrumentos (polisomnografía, NHSMI, PSQI, LSEQ), hecho que impidió el análisis conjunto de todos los datos. No obstante, los resultados aquí planteados muestran que no hay evidencia suficiente que permita recomendar el uso de melatonina para mejorar la calidad del sueño en personas mayores de 55 años con insomnio primario, observando en los datos meta analizables (Diferencias de medias) un resultado no estadísticamente significativo para la mejoría de los hábitos del sueño ($Q=0.6022$; $p=0.4378$) ni en la reducción de la latencia de inicio del mismo ($Q=41.20$; $p=0.00$).

Varios metaanálisis recientes sobre la eficacia y seguridad de la melatonina en el manejo de los trastornos del sueño en varios grupos etarios, han mostrado que la melatonina no es efectiva en el tratamiento de la mayoría de los trastornos del sueño primarios o secundarios a corto plazo (63, 64.) pero sí reduce significativamente la latencia de inicio del sueño (7).

En este sentido, la evidencia disponible no es concluyente, pues aunque latencia subjetiva del sueño sí se vio reducida en los estudios incluidos, las polisomnografías mostraron resultados contrarios. Incluso, los resultados del meta-análisis de dicho desenlace medido por LSEQ en los trabajos de Luthringer et al. y Wade et al. mostraron que el efecto de la melatonina para disminuir la latencia de sueño no difiere estadísticamente del placebo ($d=1.9$, modelo de efectos aleatorios), hallazgos que se encuentran en el contexto de una heterogeneidad elevada ($Q=41.20$; $p=0.00$) entre los estudios.

En el estudio de Luthringer, en el cual se tuvieron en cuenta tanto la percepción subjetiva de latencia del sueño como la medición polisomnográfica, se evidenció que ambas medidas fueron similares. Esto contrasta con lo que observado en el tratamiento con benzodiazepinas y otros hipnóticos, que muestran resultados dispares en las mediciones subjetivas y objetivas del sueño (65), quizá debido a que la melatonina no tiene el efecto amnésico propio de las benzodiazepinas, barbitúricos y medicamentos

tipo Z (zaleplon, zolpidem, zopiclona, entre otros) (66) que podrían alterar la percepción del paciente de su patrón de sueño.

La importancia de dicha percepción radica, precisamente, en que en la práctica clínica los pacientes con insomnio no son monitorizados durante la noche y los médicos evalúan el éxito de cualquier intervención terapéutica con base en los reportes de los pacientes sobre mejoría del patrón de sueño y bienestar (67). En este orden de ideas, la mejoría subjetiva reportada en dos de los estudios es relevante y permite un mejor entendimiento de la eficacia de la melatonina para el tratamiento del insomnio.

Por otro lado, se evidenció que el tratamiento con melatonina no altera la arquitectura del sueño, hallazgo que se aleja de lo sucedido con casi todos los hipnóticos, pues mientras los barbitúricos reducen el sueño REM, las benzodiacepinas y los medicamentos Z reducen el sueño de ondas lentas. Otros metaanálisis ya han hecho hincapié en esto pues han descrito que la melatonina no altera las etapas 2 o 3-4 del sueño (68). Aunque la significancia clínica de estos hallazgos no es clara, hay cierto consenso de que el sueño de ondas lentas es particularmente importante para el descanso corporal y el sueño REM podría ayudar en la consolidación mnésica, por lo que mantener la estructura y arquitectura del sueño debe ser un objetivo central en el tratamiento de sus trastornos.

Otra gran diferencia del tratamiento con melatonina en comparación con otros hipnóticos radica en sus escasos efectos sobre el funcionamiento diurno. En efecto, aunque muchos de los desenlaces medidos en los estudios de diagnóstico y tratamiento del insomnio provienen del hecho de que causan fatiga y enlentecimiento psicomotor diurno, los medicamentos para el insomnio han sido desarrollados para la inducción del sueño y no para el funcionamiento posterior. De acuerdo con hallazgos previamente reportados la melatonina, a diferencia de las benzodiacepinas y los medicamentos tipo Z, no modifica el funcionamiento diurno (69).

La evidencia apunta a que la población mayor de 55 años parece ser la más beneficiada del tratamiento con Melatonina al menos durante las primeras tres semanas de tratamiento. En este sentido, algunos pacientes jóvenes también podrían tener niveles séricos bajos de melatonina que teóricamente podrían responder al tratamiento de reemplazo, pero Wade et al. encontraron que una baja producción de melatonina a pesar de la edad no es un factor predictor útil para el tratamiento de reemplazo en

insomnio.

Esto es compatible con la hipótesis de la terapia de reemplazo con melatonina que asume que los pacientes mayores de 55 años experimentan alteraciones en el reloj biológico (70) por disminución en la producción de melatonina por calcificación pineal (71, 72). En este orden de ideas, al parecer más que inducir el sueño, la terapia de reemplazo con melatonina recalibra el reloj biológico que se altera en la vejez. Esto es compatible con los cambios en los picos de cortisol (73) y la mejora en los ritmos de tensión arterial vistos con el uso de melatonina (74). Además, en humanos los receptores MT1 de melatonina parecen disminuir con la edad concomitantemente con la producción de melatonina (75), pero aunque la terapia con melatonina exógena mejora los niveles circulantes de la hormona, los efectos sobre los receptores MT1 y eventuales cambios en su expresión deben ser investigados.

Aunado a todos estos aspectos, la melatonina es un medicamento relativamente seguro que no tiene mayores eventos adversos asociados ni genera tolerancia ni dependencia. Incluso, algunos estudios sugieren que puede ser útil para la terapia de desescalamiento de benzodiazepinas en ancianos (76).

Entre las limitaciones de este estudio se destaca que en el proceso de revisión se encontraron poco estudios realizados específicamente en mayores de 55 años, pues los resultados suelen hacer parte de estudios más grandes donde se adelantan análisis por subgrupos, lo cual dificulta el análisis de la frecuencia de eventos adversos. Asimismo, dado que el seguimiento de eventos adversos también difirió entre los estudios, no es posible descartar que tales eventos adversos sean asociados a otros tratamientos o a enfermedades de base y no al tratamiento con melatonina per se.

Por otro lado, los desenlaces de los estudios no tienen una definición estándar y, por ende, no hay consenso en cuanto a los instrumentos de medición de eficacia. Esto limitó la posibilidad de cuantificar los hallazgos por lo que no pueden ser totalmente concluyentes.

Las diferencias en los tamaños muestrales ponen en evidencia que existe poca literatura para su cálculo en estos grupos etarios. Por último la limitación de idioma en la búsqueda de artículos excluyó estudios que podrían estar llevándose a cabo en otros países con resultados diferentes a los aquí planteados y el límite de años de estudio pudo haber excluido estudios más concluyentes a favor de la

Eficacia de la Melatonina en insomnio primario en el adulto mayor: Revisión sistemática de la literatura

Lina María Gaitán Quintero
Paola Andrea Rondón Rueda

melatonina realizados antes de su aprobación para el manejo del insomnio primario en mayores de 55 años en Europa.

13. Conclusiones

No se encontró evidencia que soporte el uso de melatonina en adultos mayores de 55 años para la reducción de la latencia de sueño, aumento del tiempo total de sueño, mejoría de la eficiencia del sueño, disminución de despertares nocturnos o mejoría de la calidad de sueño.

Se han evaluado dosis de melatonina de 0.4, 2 y 4 mg por noche con resultados dispares entre los estudios.

La melatonina es un medicamento relativamente seguro para su uso en personas mayores de 55 años.

14. Recomendaciones

14.1. Para la investigación

Es necesario adelantar más estudios clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo con muestras de mayor tamaño que amplíen la evidencia existente y permitan obtener resultados en población latinoamericana para una extrapolación más adecuada.

Los ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego controlados con placebo deben adelantarse durante períodos de observación prolongados para evaluar la seguridad y eficacia del uso de la melatonina en el manejo de los problemas de inicio y mantenimiento de sueño a largo plazo.

Además de efectuar estudios controlados con placebo, se sugiere la realización de estudios *head-to-head* donde se confronte la melatonina con otras estrategias farmacológicas y estudios en los que se incluyan estrategias psicoterapéuticas y educativas en conjunto y en comparación con medicamentos.

Se deben adelantar estudios para determinar la utilidad de la melatonina para el insomnio secundario en adultos mayores de 55 años.

14.2. Para la práctica clínica

En el contexto de los estudios disponible en los últimos cinco años, no se cuenta con evidencia estadísticamente significativa para el uso de melatonina en el manejo del insomnio primario en adultos mayores de 55 años. Se debe comparar estos resultados con aquellos publicados antes de 2009. Su uso acarrea escasos eventos adversos leves. Las recomendaciones aquí planteadas deben tomarse con cautela y extrapolarse cuidadosamente a cada paciente en particular.

15. Referencias Bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Estrategias y plan de acción sobre la Salud mental. Washington EUA: 49 Consejo Directivo; 2.009.
2. Organización Mundial de la Salud. MHGap: Mejora y Ampliación de la atención de los trastornos mentales, neurológicos y por abusos de sustancias. [en línea]. Versión Provisional. 2008. http://www.who.int/mentalhealth/mhgap/mhgap_spanish.pdf
3. Organización Panamericana de la Salud. Convención Interamericana para la eliminación de todas las formas de discriminación contra las personas con discapacidad. Washington EUA: A.G Res. 1608; 1.999.
4. Ministerio de la Protección Social. Estudio Nacional de Salud Mental en Colombia. Fundación FES Social 2003. [en línea] Colombia 2005. <http://www.minproteccion-social.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/ESTUDIO%20NACIONAL%20DE%20SALUD%20MENTAL%20EN%20COLOMBIA.pdf>.
5. Vera D, Rubiano S. Revisión de lineamientos y estrategias en salud mental en Colombia y Chile. Bogotá: Departamento de Salud Pública, Medicina, Universidad Nacional; 2.012.
6. Walsh JK, Engelhardt CL. The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep* 1999;22(Suppl. 2):S386–93.
7. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Baker G, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006; 332(7538): 385–393.
8. Liu J, Wang L. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*, September 2012; 66, 9, 867–873.
9. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 360–6.
10. Montgomery P, Dennis J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 1: CD003161.
11. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine* 2014; 15: 385–392
12. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007;3:S7–S10.

13. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, et al. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010;33:1633–40.
14. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation* 2011;124:2073–81.
15. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491–7.
16. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalder K, Nissen C, Voderholzer U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 2011;135:10–9.
17. Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev* 2003;7:523–39.
18. Walsh JK, Engelhardt CL. The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep* 1999;22(Suppl. 2):S386–93.
19. Morgan K, Kucharczyk E, Gregory P. Insomnia: evidence-based approaches to assessment and management. *Clin Med* 2.011; 11: 278–281..
20. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE* 2.013; 8(5): e63773.
21. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry* 2.002; 159: 5–11.
22. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry* 2.011; 35: 913–923.
23. Singh M, Jadhav HR. Melatonin: functions and ligands. *Drug Discovery Today* 2.014: Volume 00, Number 00.
24. Zagajewski, J. et al. Conversion of L-tryptophan to melatonin in the GIT: new HPLC method enabling simultaneous determination of six metabolites of L-tryptophan by native fluorescence and UV–VIS detection. *J. Phys. Pharmacol* 2.012. 63, 613–621.
25. Lerner, A.B. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc* 1.958; 80, 2587–2592.
26. Bliwise DL, Ansari FP. Insomnia associated with valerian and melatonin usage in the 2002 National Health Interview Survey. *Sleep* 2.007; 30: 881–884.
27. <http://www.who.int/world-health-day/2012/toolkit/background/es/>

28. Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med.* 2006 Jun;119(6):463-9.
29. Vallejo J. Tratado de Psiquiatría. Marbán. 2013
30. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev.* 2011 Mar;21(1):41-53.
31. Bellon A. Searching for new options for treating insomnia: are melatonin and ramelteon beneficial?. *J Psychiatr Pract.* 2006 Jul;12(4):229-43.
32. Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr.* 2001 Dec;34(6):491-7.
33. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141:846-850.
34. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678-683.
35. Salzman C. Pharmacologic Treatment of Disturbed Sleep in the Elderly Review. *Harv Rev Psychiatry.* 2008. Vol 16. 271-278.
36. Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci.* 2007 Dec;29(6):641-6.
37. Morin CH, Bastien CH, Brink D, Brown TR. Adverse effects of temazepam in older adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 75-82.
38. Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. *Drugs Aging.* 2012 Nov;29(11):911-23.
39. Hedner J, Yaeche R, Emilien G, Farr I, Salinas E. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatr Psychiatr* 2000; 15: 704-12.
40. Cheng-Fang Y. Correlates of Dependence and Beliefs About the Use of Hypnotics Among Zolpidem and Zopiclone Users. *Subst Use Misuse*, 50: 350-357, 2015.
41. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1979-91.

42. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs & Aging*. 1994;4:331-355.
43. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4): 365–75.
44. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24(11):1577–601.
45. Circadin 2 mg prolonged-release tablets: summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; 2012.
46. Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M, et al. Prolonged-release melatonin for insomnia: an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7: 301–11.
47. James SP, Sack DA, Rosenthal NE. Melatonin administration and insomnia. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:19–23.
48. MacFarlane JG, Cleghorn JM, Brown mg, et al. The effects of exogenous melatonin on the total sleep time and daytime alertness of chronic insomniacs: A preliminary study. *Biol Psychiatry* 1991;30:371–6.
49. Haimov I, Peretz L, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598–603.
50. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541–4.
51. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J Sleep Res* 1996;5:61–5.
52. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: Assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep* 1998;21:52–68.
53. Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F. Melatonin effects on sleep, mood, and cognition in elderly with mild cognitive impairment. *Pineal Res* 1998; 25:177–183
54. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM, et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4727–30.
55. Baskett JJ, Broad JB, Wood PC, et al. Does melatonin improve sleep in older people? A randomized crossover trial. *Age and Ageing* 2003;32:164–70.

56. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortes Sotres J, et al. Treatment of primary insomnia with melatonin: A doubleblind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:191–6.
57. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. A new clinical approach. *Arch Intern Med* 1999;159:2456–60.
58. Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, Fainstein I, Shifis HA, Perez Lloret S, Albornoz L, Negri A. A double blind-placebo controlled study on melatonin to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrin Lett* 2002;23(1):55–60.
59. Kunz D, Bineau S, Maman K, et al. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(1):9–16.
60. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo- controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer’s disease. *Sleep* 2003;26:893–901.
61. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, et al. Double blind randomized placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:1120–7.
62. Gschliesser V, Frauscher B, Bradauer E et al. PLM detection By actigraphy compared to polysomnography : a validation and comparison of two actigraphs. *Sleep Med.* 2009 Mar;10(3):306-11.
63. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtmann RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 41-50.
64. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: A metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1151-8
65. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. (2007). The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 22:1335–1350
66. Otmani S, Demazieres A, Staner C, Jacob N, Nir T, Zisapel N, Staner L (2008). Effects of prolonged-release melatonin, zolpidem, and their combination on psychomotor functions, memory recall, and driving skills in healthy middle aged and elderly volunteers. *Hum Psychopharmacol* 23:693–705
67. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila D, Johnson S, Kushida C, et al: Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep* 2003, 26(6):754-760.

68. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. (2005). Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 9:41–50
69. Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA (2003). Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med* 74:1263–1270.
70. SHARMA, M., et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biological psychiatry*, 1989, vol. 25, no 3, p. 305-319.)
71. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:765-72
72. Zhdanova IV. Comment on ‘Melatonin as a hypnotic: con’. *Sleep Med Rev* 2005;9:81; discussion 83-4 21. Mahlberg R, Kienast T, Hadel S, et al. Degree of pineal calcification (DOC) is associated with polysomnographic sleep measures in primary insomnia patients. *Sleep Med* 2009;10:439-45
73. Zisapel N, Tarrasch R, Laudon M: The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy. *Drug Dev Res* 2005, 65(3):119-125.
74. Lemoine P, Wade AG, Katz A, Nir T, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Int Blood PRes Control* 2012; 5: 9-17
75. WU, Ying-Hui, et al. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 2007, vol. 28, no 8, p. 1239-1247.)
76. Kunz D, Bineau S, Maman K, Milea D, Toumi M. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Jan;13(1):9-16.)

16. Anexos

-ANEXO 1 Estructuras inductoras del sueño y promotoras de vigilia.

Estructuras inductoras del sueño	Estructuras promotoras de la vigilia
<p>1.Área preóptica ventrolateral (VLPO): Localizada en el hipotálamo anterior actúa como “interruptor” del sueño, al integrar la información con otras áreas cerebrales para determinar cuándo debe producirse el sueño, contienen sus neuronas neurotransmisores inhibitorios GABA y Galanina.</p> <p>Por ello el inicio del sueño se ve favorecido por las proyecciones GABAérgicas del VLPO al encargarse de inhibir de forma coordinada los sistemas promotores o generadores de la vigilia del tronco encefálico, hipotálamo posterior y cerebro anterior.</p>	<p>1.TRONCO ENCEFÁLICO: *locus coeruleus: noradrenalina *rafe dorsal: serotonina *núcleos laterodorsal/ pediculopontino: acetilcolina *área ventral periacueductal: dopamina</p> <p>2.HIPOTÁLAMO POSTERIOR Y LATERAL: Hipocretina u orexina.</p> <p>3.NÚCLEOS TUBEROMAMILARES: Histamina</p> <p>4.PROSENCÉFALO BASAL: Acetilcolina y GABA.</p>

Autor: Las investigadoras, Elaborado a partir de Vallejo J. Tratado de Psiquiatría. Marbán. 2013.

-ANEXO 2 Causas de Insomnio Crónico

<p>1. Trastorno del sueño primario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apnea del sueño -Síndrome de piernas inquietas - Mioclonía nocturna -Trastorno de conducta del sueño REM 	<p>3. Enfermedad (Enf.) física</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolor: Artritis, dolor musculo esquelético -Cardiovascular: Insuficiencia cardiaca, angina nocturna, disnea nocturna -Pulmonar: Enf. pulmonar obstructiva crónica, Rinitis alérgica -Gastrointestinal: Enf. reflujo gastroesofágico,
---	--

	<p>estreñimiento, ulcera péptica</p> <p>-Urinario: Incontinencia, Nicturia y retención urinaria</p> <p>-SNC: Accidente cerebro vascular, Enf. de Parkinson y EA.</p> <p>-Enf. Psiquiátricas: Ansiedad, Depresión, Psicosis, Demencia, Delirium</p> <p>-Menopausia</p>
<p>2. Comportamiento y medio ambiente</p> <p>-Siestas en el día, Usos de la cama para otras actividades, comida pesada en la noche, falta de ejercicio, sedentarismo</p> <p>-Ruido. Luz, temperaturas extremas, falta de exposición a la luz solar</p>	<p>4. Medicamentos y sustancias psicoactivas</p> <p>-Estimulantes SNC: Cafeína, Nicotina, Anfetaminas, Efedrina, Fenitoína</p> <p>-Antidepresivos: Bupropión, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, Venlafaxina</p> <p>-Anti Parkinsonianos: Levodopa</p> <p>-Cardiovasculares: B bloqueadores, diuréticos, Clonidina, anticolinérgicos, cortico esteroides</p> <p>-Alcohol, Laxantes</p>

Autor: Investigadoras.

-ANEXO 3 Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD)

DISOMNIAS
Trastornos intrínsecos del sueño
Trastornos extrínsecos del sueño
Trastornos del ritmo circadiano del sueño
PARASOMNIAS
Trastornos del despertar
Trastornos de la transición del sueño a la vigilia
Parasomnias normalmente asociadas con el sueño REM

TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS A ENFERMEDADES MÉDICO PSIQUIÁTRICAS

Asociados a trastornos mentales Asociados a trastornos neurológicos Asociados a otros trastornos médicos
--

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN ESTUDIO
--

-ANEXO 4 Clasificación de los trastornos de sueño según DSM IV

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL SUEÑO

DISOMNIAS

Insomnio primario Hipersomnia primaria Narcolepsia Trastornos del sueño relacionados con la respiración Trastornos del ritmo circadiano del sueño

PARASOMNIAS

Pesadillas Terrores nocturnos Sonambulismo
--

TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON OTROS TRASTORNOS MENTALES
--

Insomnio relacionado con trastornos del eje I y del eje II Hipersomnia relacionada con trastornos del eje I y del eje II

OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Trastorno del sueño debido a enfermedad médica Trastorno del sueño inducido por sustancias

-ANEXO 5 Clasificación de los trastornos de sueño según CIE 10

DISOMNIAS
Insomnio no orgánico Hipersomnias no orgánicas Trastorno no orgánico del ciclo sueño vigilia
PARASOMNIAS
Sonambulismo Terrores nocturnos Pesadillas

-ANEXO 6

PAUTAS PARA HIGIENE DEL SUEÑO
<ol style="list-style-type: none">1. Evitar uso de café, tabaco, alcohol, estimulantes y medicamentos que alteren el patrón de sueño.2. Hacer ejercicio temprano en la mañana o en la tarde, no en la noche.3. Aumentar la exposición a luz natural durante el día y la tarde.4. Evitar siestas luego de las 2 PM, solo 1 siesta de menos de 30 minutos.5. Ir a la cama solo cuando tenga sueño, manteniendo temperatura cómoda en la habitación, minimizando luz y ruido en el momento de dormir.6. Comer en la noche una comida liviana, temprano y evitar líquidos en la noche.7. Mantener un horario regular a la hora de dormir.8. Medidas de control del estrés: Usar técnicas de relajación, discutir preocupaciones con tiempo suficiente antes de ir a la cama.

Autor: Investigadoras.

-ANEXO 7 Cuestionario de evaluación del sueño de Leeds

Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

How would you describe the way you currently fall asleep in comparison to usual?

- | | | |
|----------------------------------|-------|-------------------------|
| 1. More difficult than usual | _____ | Easier than usual |
| 2. Slower than usual | _____ | More quickly than usual |
| 3. I feel less sleepy than usual | _____ | More sleepy than usual |

GTS - getting to sleep

How would you describe the quality of your sleep compared to normal sleep?

- | | | |
|---|-------|--------------------------------------|
| 4. More restless than usual | _____ | Calmier than usual |
| 5. With more wakeful periods than usual | _____ | With less wakeful periods than usual |

QOS - quality of sleep

How would you describe your awakening in comparison to usual?

- | | | |
|--|-------|--------------------|
| 6. More difficult than usual | _____ | Easier than usual |
| 7. Requires a period of time longer than usual | _____ | Shorter than usual |

AFS – Awake following sleep

How do you feel when you wake up?

- | | | |
|----------|-------|-------|
| 8. Tired | _____ | Alert |
|----------|-------|-------|

How do you feel now?

- | | | |
|----------|-------|-------|
| 9. Tired | _____ | Alert |
|----------|-------|-------|

BFW – behaviour following wakening

How would you describe your balance and co-ordination upon awakening?

- | | | |
|-------------------------------|-------|---------------------------|
| 10. More disrupted than usual | _____ | Less disrupted than usual |
|-------------------------------|-------|---------------------------|

-ANEXO 8 Cuestionario de Pittsburg de calidad de sueño

Cuestionario de Pittsburg de Calidad de sueño.

Nombre:..... ID#.....Fecha:.....Edad:.....

Instrucciones:

Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el **último mes**. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones.

1.- Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (Marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min	Entre 16-30 min	Entre 31-60 min	Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?

5.- Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) **No poder conciliar el sueño en la primera media hora:**

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

b) **Despertarse durante la noche o de madrugada:**

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana

c) **Tener que levantarse para ir al servicio:**

- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana

- | | |
|--|--------------------------|
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
|
 | |
| d) No poder respirar bien: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| e) Toser o roncar ruidosamente: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
|
 | |
| f) Sentir frío: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
|
 | |
| g) Sentir demasiado calor: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| h) Tener pesadillas o malos sueños: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| Tres o más veces a la semana | <input type="checkbox"/> |
| i) Sufrir dolores: | |
| Ninguna vez en el último mes | <input type="checkbox"/> |
| Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> |

- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana
- j) Otras razones. Por favor descríbalas:**
- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana
- 6) Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?**
- Muy buena
- Bastante buena
- Bastante mala
- Muy mala
- 7) Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?**
- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana
- 8) Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?**
- Ninguna vez en el último mes
- Menos de una vez a la semana
- Una o dos veces a la semana
- Tres o más veces a la semana
- 9) Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?**
- Ningún problema
- Sólo un leve problema
- Un problema
- Un grave problema
- 10) ¿Duerme usted solo o acompañado?**
- Solo
- Con alguien en otra habitación
- En la misma habitación, pero en otra cama
- En la misma cama

-ANEXO 8

País y año	Período de estudio	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión	Medidas de desenlace	Dosis	Liberación
España, 2009	18 semanas	Sujetos sanos > 65 años con insomnio (DSM-IV).	Insomnio secundario, enfermedades autoinmunes, tumores, demencia, psicosis u otro trastorno mental severo, enfermedad médica avanzada, severa o inestable y participación en otro protocolo experimental	NHSMI, GDS, GAS	5 mg	Inmediata
Francia, 2009	3 semanas	Sujetos sanos > 55 años con insomnio (DSM-IV).	Otros trastornos del sueño, historia de patologías graves que pudieran recurrir durante el período de estudio, hipersensibilidad a la melatonina exógena, serología positiva anti-HIV, antiHVC, antiHBc, historia de abuso de drogas, uso de BZD el último mes	LSEQ, polisomnografía, CFF, RRT, MRT, TRT	2 mg	Prolongada
Francia, 2008	3 semanas	Sujetos > 55 años que hubieran consultado	Otros trastornos del sueño, uso de tratamientos psicotrópicos en los	LSEQ, sleep latency reportada,	2 mg	Prolongada

		por insomnio primario según DSM-IV	últimos 3 meses previos al ingreso al estudio	CGI-I.		
Estados Unidos, 2012	6 semanas	Sujetos > 55 años con Insomnio objetivo (<80% eficiencia del sueño en polisomnografía), ausencia de niveles elevados de melatonina, habilidad de firmar consentimiento informado y edad.	SAHOS, anemia, uso de alcohol y drogas, tratamiento sedativo, patología hepática, autoinmune, hematológica, asma o SPI-SMPM	PSQI, polisomnografía	0.4 y 4.0 mg	Inmediata/Prolongada
Escocia, 2010	3 semanas (seguido de un período de 26 semanas de tratamiento y 2 semanas	Sujetos entre 18 y 80 años (se realizó un análisis por subgrupos para >55 años) con insomnio primario según DSM-	Uso de hipnóticos (BZD y no BZD) las últimas 2 semanas u otro medicamento psicotrópico los últimos 3 meses, trastornos del sueño secundarios a trastornos psiquiátricos o enfermedades	PSQI, diario de sueño, WHO-5 índice de bienestar, CGI-I y CGI-S.	2 mg	Prolongada

	de wash-out)	IV con latencia del sueño > 20 minutos	médicas, consumo excesivo de alcohol, uso de drogas prohibidas, estilo de vida que pudiera interferir con los patrones de sueño, enfermedades médicas crónicas que interfirieran con la conducción del estudio			
--	--------------	--	--	--	--	--

-ANEXO 9

AUTOR	TITULO	REFERENCIA	BASE DE DATOS	OBSERVACIÓN
Barroso Espadero, D; Ugarte Libano, R.	¿Qué puede aportar el tratamiento con melatonina a niños mayores y adolescentes con retraso de inicio de sueño? / How can melatonin be useful to school age children and adolescents with sleep onset delay?	Pediatr. aten. prim; 14(54): 167-177, abr.-jun.2012.	BVS	edad < 55
Furuya M; Kunishige K; Miyaoka T; Wake R; Liaury K; Sadakuni F; Horiguchi J.	Augmentation with ramelteon to achieve remission in geriatric major depression.	Psychiatry Clin Neurosci; 66(1): 81-2, 2012 Feb.	BVS	Intervención distinta

Fourman LT; Robert Meyer B.	Autoimmune hepatitis in association with ramelteon.	J Clin Gastroenterol; 47(7): 651-4, 2013 Aug.	BVS	Intervención distinta
Cortesi F; Giannotti F; Sebastiani T; Panunzi S; Valente D.	Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial.	J Sleep Res; 21(6): 700-9, 2012 Dec.	BVS	edad < 55
Richardson G; Wang-Weigand S.	Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia.	Hum Psychopharmacol; 24(2): 103-11, 2009 Mar	BVS	Intervención distinta
Wang-Weigand S; McCue M; Ogrinc F; Mini L.	Effects of ramelteon 8 mg on objective sleep latency in adults with chronic insomnia on nights 1 and 2: pooled analysis.	Curr Med Res Opin; 25(5): 1209-13, 2009 May	BVS	Intervención distinta
Benet—, A; Soler Algarra, S.	Insomnio. Posibilidades terapéuticas de la melatonina y sus agonistas / No disponible	Vigilia sue±o; 25(2): 24-37, jun. 2013	BVS	revisión narrativa

Braam W; van Geijlswijk I; Keijzer H; Smits MG; Didden R; Curfs LM.	Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism.	J Intellect Disabil Res; 54(6): 547-55, 2010 Jun	BVS	edad < 55
Rajaratnam SM; Polymeropoulos MH; Fisher DM; Roth T; Scott C; Birznieks G; Klerman EB.	Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials.	Lancet; 373(9662): 482-91, 2009 Feb 7	BVS	Intervención distinta
Verster GC.	Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry.	Afr J Psychiatry (Johannesbg); 12(1): 42-6, 2009 Feb	BVS	revisión narrativa
Braam W; Didden R; Maas AP; Korzilius H; Smits MG; Curfs LM.	Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia.	J Intellect Disabil Res; 54(1): 52-9, 2010 Jan 1	BVS	enfermedad distinta
Galli-Carminati G; Deriaz N; Bertschy G.	Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with autism: a retrospective study.	Swiss Med Wkly; 139(19-20): 293-6, 2009 May 16	BVS	enfermedad distinta
Eckerberg B; Lowden A; Nagai R; Akerstedt T.	Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study.	Chronobiol Int; 29(9): 1239-48, 2012 Nov.	BVS	edad < 55

Susana Gómez-Lus Centelles, Susana.	Melatonina de liberación prolongada (Circadin): Un nuevo agonista de los receptores MT en el tratamiento del insomnio / Prolonged-release melatonin (Circadin): a new MT receptor agonist for the treatment of insomnia	Vigilia sueño; 21(1): 38-48, ene.-jun. 2009	BVS	revisión narrativa
Lemoine P; Zisapel N.	Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia.	Expert Opin Pharmacother; 13(6): 895-905, 2012 Apr	BVS	revisión narrativa
Brower KJ; Conroy DA; Kurth ME; Anderson BJ; Stein MD.	Ramelteon and improved insomnia in alcohol-dependent patients: a case series.	J Clin Sleep Med; 7(3): 274-5, 2011 Jun 1	BVS	Intervención distinta
Gross PK; Nourse R; Wasser TE.	Ramelteon for insomnia symptoms in a community sample of adults with generalized anxiety disorder: an open label study.	J Clin Sleep Med; 5(1): 28-33, 2009 Feb 15.	BVS	Intervención distinta
Dobkin RD; Menza M; Bienfait KL; Allen LA; Marin H; Gara MA.	Ramelteon for the treatment of insomnia in menopausal women.	Menopause Int; 15(1): 13-8, 2009 Mar.	BVS	Intervención distinta

Scheer FA; Morris CJ; Garcia JI; Smales C; Kelly EE; Marks J; Malhotra A; Shea SA.	Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial.	Sleep; 35(10): 1395-402, 2012 Oct	BVS	OJO
Richardson GS; Zammit G; Wang-Weigand S; Zhang J.	Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study.	J Clin Psychiatry; 70(4): 467-76, 2009 Apr.	BVS	Intervención distinta
Gillam T.	Understanding primary insomnia in older people.	Nurs Older People; 21(3): 30-3, 2009 Apr	BVS	revisión narrativa
Wang-Weigand S; WatissŽe M; Roth T.	Use of a post-sleep questionnaire-interactive voice response system (PSQ-IVRS) to evaluate the subjective sleep effects of ramelteon in adults with chronic insomnia.	Sleep Med; 12(9): 920-3, 2011 Oct.	BVS	Irrelevante por temática diferente
Morera AL; Abreu-Gonzalez P; Henry M.	Zaleplon increases nocturnal melatonin secretion in humans.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry; 33(6): 1013-6, 2009 Aug 31.	BVS	Intervención distinta

Lemoine P, Wade AG, Katz A, Nir T, Zisapel N	Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: A combined analysis of controlled clinical trials.	Integr Blood Press Control. 2012;5:9-17. Jan 25.	BVS	OJO
Vural EM; van Munster BC; de Roos SE.	Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature.	Drugs Aging; 31(6): 441-51, 2014 Jun	BVS, PubMed, SpringerLink	OJO
Forbes, Dorothy; Blake, Catherine M; Thiessen, Emily J; Peacock, Shelley; Hawranik, Pamela	Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2, 2014.	CDSR	Intervención distinta
Takeshima, Nozomi; Furukawa, Toshi A; Hayasaka, Yu; Ogawa, Yusuke; Tajika, Aran	Ramelteon for insomnia.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 3, 2014.	CDSR	Intervención distinta

<p>Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, Mann K, Kiefer F.</p>	<p>Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients.</p>	<p>Clin Neuropharmacol. 2014 Jan-Feb;37(1):6-8. doi: 10.1097/WNF.00000000000007. PubMed PMID: 24434525.</p>	<p>PubMed</p>	<p>otra intervención</p>
<p>Cizza G, Requena M, Galli G, de Jonge L.</p>	<p>Chronic sleep deprivation and seasonality: implications for the obesity epidemic.</p>	<p>J Endocrinol Invest. 2011 Nov;34(10):793-800. doi: 10.3275/7808. Epub 2011 Jun 27. Review. PubMed PMID: 21720205; PubMed Central PMCID: PMC3297412.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Irrelevante por temática diferente</p>
<p>Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, Hoffmann RF, Armitage R, Brower KJ.</p>	<p>Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls.</p>	<p>Chronobiol Int. 2012 Feb;29(1):35-42. doi: 10.3109/07420528.2011.636852. PubMed PMID: 22217099; PubMed Central PMCID: PMC4258345.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Intervención distinta</p>

<p>Birketvedt GS, Geliebter A, Kristiansen I, Firgenschau Y, Goll R, Florholmen JR.</p>	<p>Diurnal secretion of ghrelin, growth hormone, insulin binding proteins, and prolactin in normal weight and overweight subjects with and without the night eating syndrome.</p>	<p>Appetite. 2012 Dec;59(3):688-92. doi: 10.1016/j.appet.2012.07.015. Epub 2012 Jul 27. PubMed PMID: 22841814.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Irrelevante por temática diferente</p>
<p>Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Okamoto N, Tomioka K, Nezu S, Ikada Y, Kurumatani N.</p>	<p>Effect of exposure to evening light on sleep initiation in the elderly: a longitudinal analysis for repeated measurements in home settings.</p>	<p>Chronobiol Int. 2014 May;31(4):461-7. doi: 10.3109/07420528.2013.840647. Epub 2013 Oct 22. PubMed PMID: 24147658.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Intervención distinta</p>
<p>Zeitler JM, Friedman L, Yesavage JA.</p>	<p>Effectiveness of evening phototherapy for insomnia is reduced by bright daytime light exposure.</p>	<p>Sleep Med. 2011 Sep;12(8):805-7. doi: 10.1016/j.sleep.2011.02.005. Epub 2011 Aug 19. PubMed PMID: 21855408; PubMed Central PMCID: PMC3176957.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Intervención distinta</p>

<p>Pullman RE, Roepke SE, Duffy JF.</p>	<p>Laboratory validation of an in-home method for assessing circadian phase using dim light melatonin onset (DLMO).</p>	<p>Sleep Med. 2012 Jun;13(6):703-6. doi: 10.1016/j.sleep.2011.11.008. Epub 2012 Mar 22. PubMed PMID: 22445311; PubMed Central PMCID: PMC3372704.</p>	<p>PubMed</p>	<p>Intervención distinta</p>
<p>Bumb JM, Schilling C, Enning F, Haddad L, Paul F, Lederbogen F, Deuschle M, Schredl M, Nolte I.</p>	<p>Pineal gland volume in primary insomnia and healthy controls: a magnetic resonance imaging study.</p>	<p>J Sleep Res. 2014 Jun;23(3):274-80. doi: 10.1111/jsr.12125. Epub 2014 Jan 24. PubMed PMID: 24456088.</p>	<p>PubMed</p>	<p>estudio imagenológico</p>
<p>Taylor SR, Weiss JS.</p>	<p>Review of insomnia pharmacotherapy options for the elderly: implications for managed care.</p>	<p>Popul Health Manag. 2009 Dec;12(6):317-23. doi: 10.1089/pop.2008.0047. PubMed PMID: 20038257.</p>	<p>PubMed</p>	<p>OJO</p>

Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene DJ, Morgan MY.	Sleep and circadian abnormalities in patients with cirrhosis: features of delayed sleep phase syndrome?	Metab Brain Dis. 2009 Sep;24(3):427-39. doi: 10.1007/s11011-009-9146-5. PubMed PMID: 19756996.	PubMed	enfermedad distinta
Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, Minett TS, Cipolla-Neto J, Zukerman E, Vilanova LC, Peres MF.	Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities.	Headache. 2010 Mar;50(3):413-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01547.x. Epub 2009 Oct 8. PubMed PMID: 19817880.	PubMed	medición de melatonina endógena
Willis GL, Moore C, Armstrong SM.	A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease.	Rev Neurosci. 2012 Mar 1;23(2):199-226. doi: 10.1515/revneuro-2011-0072. PubMed PMID: 22499678.	PubMed, BVS	Irrelevante por temática diferente

<p>Kunz D, Bineau S, Maman K, Milea D, Toumi M.</p>	<p>Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database.</p>	<p>Expert Opin Pharmacother. 2012 Jan;13(1):9-16. doi: 10.1517/14656566.2012.638284. Epub 2011 Nov 22. PubMed PMID: 22107732.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>OJO</p>
<p>Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R.</p>	<p>Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study.</p>	<p>J Clin Sleep Med. 2010 Dec 15;6(6):572-80. PubMed PMID: 21206546; PubMed Central PMCID: PMC3014244.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>Intervención distinta</p>
<p>Pigeon WR, Carr M, Gorman C, Perlis ML.</p>	<p>Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study.</p>	<p>J Med Food. 2010 Jun;13(3):579-83. doi: 10.1089/jmf.2009.0096. PubMed PMID: 20438325; PubMed Central PMCID: PMC3133468.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>Intervención distinta</p>

Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nagata H, Hashimoto T, Ogawa A, Uchimura N.	Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia.	Sleep Med. 2011 Feb;12(2):127-33. doi: 10.1016/j.sleep.2010.10.006. Epub 2011 Jan 28. PubMed PMID: 21277255.	PubMed, BVS	Intervención distinta
Gooneratne NS; Edwards AY; Zhou C; Cuellar N; Grandner MA; Barrett JS.	Melatonin pharmacokinetics following two different oral surge-sustained release doses in older adults.	J Pineal Res; 52(4): 437-45, 2012 May	PubMed, BVS	OJO
Ogawa A, Hinotsu S, Urushihara H, Kawakami K.	Night-to-night variability of sleep latency significantly predicts the magnitude of subsequent change in sleep latency during placebo administration.	Sleep Med. 2011 Jun;12(6):565-71. doi: 10.1016/j.sleep.2011.03.009. Epub 2011 May 12. PubMed PMID: 21570345.	PubMed, BVS	Irrelevante por temática diferente
Heussler H, Chan P, Price AM, Waters K, Davey MJ, Hiscock H.	Pharmacological and non-pharmacological management of sleep disturbance in children: an Australian Paediatric Research Network survey.	Sleep Med. 2013 Feb;14(2):189-94. doi: 10.1016/j.sleep.2012.09.023. Epub 2012 Dec 12. PubMed PMID: 23245853.	PubMed, BVS	Intervención distinta

<p>Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N.</p>	<p>Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response.</p>	<p>Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):87-98. doi: 10.1185/03007995.2010.537317. Epub 2010 Nov 24. PubMed PMID: 21091391.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>OJO</p>
<p>Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y.</p>	<p>Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Sleep Med. 2014 Apr;15(4):385-92. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.788. Epub 2014 Feb 8. Review. PubMed PMID: 24656909.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>Intervención distinta</p>
<p>Liu J, Wang LN.</p>	<p>Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Int J Clin Pract. 2012 Sep;66(9):867-73. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02987.x. Review. PubMed PMID: 22897464.</p>	<p>PubMed, BVS</p>	<p>Intervención distinta</p>

Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antoniello N, Manni R, Klersy C.	The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial.	J Am Geriatr Soc. 2011 Jan;59(1):82-90. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03232.x. PubMed PMID: 21226679.	PubMed, BVS	OJO
Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Staner L.	The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia.	Int Clin Psychopharmacol. 2009 Sep;24(5):239-49. doi: 10.1097/YIC.0b013e32832e9b08. PubMed PMID: 19584739.	PubMed, BVS	OJO
Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, 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 Aug 16;8:51. doi: 10.1186/1741-7015-8-51. PubMed PMID: 20712869; PubMed Central PMCID: PMC2933606.	PubMed, BVS, SpringerLink	OJO

<p>Mar'a Garrido, Javier Espino, David González-Gómez, Mercedes Lozano, Javier Cubero, Antonio F. Toribio- Delgado, Juan I. Maynar-Mariño, M. Pilar Terrón, Juan L. Muñoz, JosŽ A. Pariante, Carmen Barriga, Sergio D. Paredes, Ana B. Rodr'guez,</p>	<p>A nutraceutical product based on Jerte Valley cherries improves sleep and augments the antioxidant status in humans,</p>	<p>e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, Volume 4, Issue 6, December 2009, Pages e321-e323, ISSN 1751-4991,</p>	<p>ScienceDirect</p>	<p>Irrelevante por temática diferente</p>
<p>Kenji Obayashi, Keigo Saeki, Junko Iwamoto, Yoshito Ikada, Norio Kurumatani,</p>	<p>Exposure to light at night and risk of depression in the elderly,</p>	<p>Journal of Affective Disorders, Volume 151, Issue 1, October 2013, Pages 331-336, ISSN 0165-0327,</p>	<p>ScienceDirect</p>	<p>Irrelevante por temática diferente</p>

S.H. Onen, F. Onen,	Maladie d'Alzheimer et perturbations du rythme veille-sommeil,	NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, Volume 10, Issue 55, February 2010, Pages 30-36, ISSN 1627-4830,	ScienceDirect	francés
B. Claustrat,	Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil,	Médecine du Sommeil, Volume 6, Issue 1, January-March 2009, Pages 12-24, ISSN 1769-4493,	ScienceDirect	francés
H. Blain, Y. Dauvilliers,	Prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé,	NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, Volume 10, Issue 55, February 2010, Pages 14-20, ISSN 1627-4830,	ScienceDirect	francés
P. Devnani,	Treatment of REM behaviour disorder - An evidence based review,	Sleep Medicine, Volume 14, Supplement 1, December 2013, Pages e20-e22, ISSN 1389-9457,	ScienceDirect	revisión narrativa

Oscar Jerónimo Simón Padilla, Carlos De Linares Del Río, Paul Godden, Elías Granizo, Martín Pinilla, Catalina Rodríguez,	Uso del tratamiento combinado de melatonina y clometiazol en el trastorno del ritmo circadiano del sueño en pacientes ancianos con demencia,	Revista Española de Geriátría y Gerontología, Volume 44, Issue 4, July-August 2009, Pages 233-234, ISSN 0211-139X,	ScienceDirect	enfermedad distinta
Anonymous	15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association	Pediatric Nephrology (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	15th International Congress of ESCAP – European Society for Child and Adolescent Psychiatry 6-10 July 2013, Dublin, Ireland	European Child & Adolescent Psychiatry (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	2012 Scientific Session of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) San Diego, California, USA, 7–10 March 2012 Poster Presentations	Surgical Endoscopy (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Heather Vitale	20th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research	Quality of Life Research (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Anonymous	21st Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research	Quality of Life Research (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	23rd INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM	Clinical Autonomic Research (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	2nd European Headache and Migraine Trust International Congress- EHMTIC	The Journal of Headache and Pain (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	3rd International Congress on ADHD From Childhood to Adult Disease	ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	41st ESCP symposium on clinical pharmacy: personalised and safe therapy	International Journal of Clinical Pharmacy (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Catherine Cornu, Laurent RemontetÉ	A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial	BMC Complementary and Alternative Medicine (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
M. Garrido, D. Gonzalez-Gomez, M. LozanoÉ	A jerte valley cherry product provides beneficial effects on sleep quality. Influence on aging	The journal of nutrition, health & aging (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Jenny Lee	A Review of Restless Legs Syndrome in Patients on	Kidney (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

	Hemodialysis			
Anonymous	Abstract	European Journal of Epidemiology (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Abstracts	Clinical Autonomic Research (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Abstracts from the 11th International Congress of Behavioral Medicine	International Journal of Behavioral Medicine (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting	Diabetologia (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Abstracts of the EASD, Stockholm 2010	Diabetologia (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Abstracts: The 22nd Annual Meeting of the Israel Society for Neuroscience (ISFN) & The 2nd Bi national Italy-Israel Neuroscience Meeting	Journal of Molecular Neuroscience (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Henryk F. Urbanski, Krystina G. Sorwell	Age-related changes in neuroendocrine rhythmic function in the rhesus macaque	AGE (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
J. Thome, P. Foley	Agomelatine: an agent against anhedonia and abulia?	Journal of Neural Transmission (2013)	SpringerLink	otra intervención

Vanessa Perez, Dominik D Alexander, William H Bailey	Air ions and mood outcomes: a review and meta-analysis	BMC Psychiatry (2013)	SpringerLink	otra intervención
Shadab Aatur Rahman, Shai MarcuÉ	Altered sleep architecture and higher incidence of subsyndromal depression in low endogenous melatonin secretors	Current Oncology Reports (2014)	SpringerLink	medición de melatonina endógena
Dr Paul H. Gordon MD	Amyotrophic Lateral Sclerosis	CNS Drugs (2011)	SpringerLink	enfermedad distinta
Steven D. Bender	An unusual case of hypnic headache ameliorated utilizing a mandibular advancement oral appliance	Sleep and Breathing (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Naruki Kitano, Kenji Tsunoda, Taishi Tsuji, Yosuke Osuka, Takashi JindoÉ	Association between difficulty initiating sleep in older adults and the combination of leisure-time physical activity and consumption of milk and milk products: a cross- sectional study	BMC Geriatrics (2014)	SpringerLink	Intervención distinta
Anonymous	Behavior Genetics Association 44th Annual Meeting Abstracts	Behavior Genetics (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
ilash K. Desai, Lori Schwartz, George T.	Behavioral Disturbance in Dementia	Current Psychiatry Reports (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta

Grossberg				
Melissa M Zanutta, Maria Lœcia Corrêa-Giannella	Body weight, metabolism and clock genes	Diabetology & Metabolic Syndrome (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Steven C. Schachter	Botanicals and herbs: A traditional approach to treating epilepsy	Neurotherapeutics (2009)	SpringerLink	Intervención distinta
Veronika Kretschmer, Klaus-Helmut Schmidt	Bright-light effects on cognitive performance in elderly persons working simulated night shifts: psychological well-being as a mediator?	International Archives of Occupational and Environmental Health (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Dr FrđđŽric Šrić	Can Improving Sleep Influence Sleep-Disordered Breathing?	Drugs (2009)	SpringerLink	enfermedad distinta
A. Giacalone, D. Quitadamo, E. Zanet, M. Berretta, M. Spina	Cancer-related fatigue in the elderly	Supportive Care in Cancer (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Lia R. A. Bittencourt, Rogerio Santos-Silva	Chronobiological Disorders: Current and Prevalent Conditions	Journal of Occupational Rehabilitation (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Masoud Tahmasian, Habibolah Khazaie, Sanobar GolshaniÉ	Clinical Application of Actigraphy in Psychotic Disorders: A Systematic Review	Current Psychiatry Reports (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Prof. Edoardo Spina, Gianluca Trifir~, Filippo Caraci	Clinically Significant Drug Interactions with Newer Antidepressants	CNS Drugs (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Kenneth I. Shulman, Nathan Herrmann, Scott E. Walker	Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression	CNS Drugs (2013)	SpringerLink	Intervención distinta
Cynthia L. Deschenes, Susan M. McCurry	Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia	Current Psychiatry Reports (2009)	SpringerLink	enfermedad distinta
Tracy L. Greer, Benji T. Kurian, Dr Madhukar H. Trivedi	Defining and Measuring Functional	CNS Drugs (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Rodrigo Cavallazzi, Mohamed Saad, Paul E Marik	Delirium in the ICU: an overview	Annals of Intensive Care (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta

Avrom L. Kurtz MD, Daniel I. Kaufer MD	Dementia in Parkinson's Disease	Current Treatment Options in Neurology (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Does Effective Management of Sleep Disorders Reduce Depressive Symptoms and the Risk of Depression?	Professor Dieter Riemann in Drugs (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
C. David Rollo	Dopamine and Aging: Intersecting Facets	Neurochemical Research (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Thomas Mÿller	Drug therapy in patients with Parkinson's disease	Translational Neurodegeneration (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Byung-Soo Kim, Hong Jin Jeon, Jin Pyo HongÉ	DSM-IV psychiatric comorbidity according to symptoms of insomnia: a nationwide sample of Korean adults	Social Psychiatry and Psychiatric EpidemioÉ (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	EANM Abstracts 2013	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Cristina Garz—n, Juan M. Guerrero MDÉ	Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug	Aging Clinical and Experimental Research (2009)	SpringerLink	OJO

	discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study			
Naohisa Uchimura, Atsushi Kamijo, Takao Takase	Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders: a 24-week, randomized, double-blind study	Annals of General Psychiatry (2012)	SpringerLink	Intervención distinta
Cheng-long Xie, Yong Gu, Wen-Wen Wang, Lin LuÉ	Efficacy and safety of Suanzaoren decoction for primary insomnia: a systematic review of randomized controlled trials	BMC Complementary and Alternative Medicine (2013)	SpringerLink	Intervención distinta
Anonymous	ESICM 2012 MONDAY SESSIONS 15 October, 2012	Intensive Care Medicine (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Ichiya Sano, Masaki Tanito, Tsutomu OkunoÉ	Estimation of the melatonin suppression index through clear and yellow-tinted intraocular lenses	Current Treatment Options	SpringerLink	Intervención distinta
Mellar P. Davis, Harold Goforth	Fighting Insomnia and Battling Lethargy: The Yin and Yang of Palliative Care	Japanese Journal of Ophthalmology (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Piero Barbanti, Cinzia Aurilia, Gabriella Egeo, Luisa Fofi	Future trends in drugs for migraine prophylaxis	Neurological Sciences (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Thomas C. Baghai, Pierre BlierÉ	General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry	European Archives of Psychiatry and ClinicÉ (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Lisa J. Downing, Thomas V. Caprio, Jeffrey M. Lyness	Geriatric Psychiatry Review: Differential Diagnosis and Treatment of the 3 D's - Delirium, Dementia, and Depression	Current Psychiatry Reports (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Janne Nurminen, Juha Puustinen, Ritva LŠhteenmŠki, Tero VahlbergÉ	Handgrip strength and balance in older adults following withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotics	BMC Geriatrics (2014)	SpringerLink	Intervención distinta
Shatabdi Patel	Hypnic Headache: A Review of 2012 Publications	Current Pain and Headache Reports (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta

Nicola Pavese	Imaging the Aetiology of Sleep Disorders in Dementia and Parkinson's Disease	Current Neurology and Neuroscience Reports (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Miroslav Pohanka	Impact of melatonin on immunity: a review	Central European Journal of Medicine (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Assoc. Prof. Katharina E. Kubista MD, Simon Brunner MDÉ	Influence of blue-light-filtering intraocular lenses on daytime levels of melatonin (BluMel-Study)	Spektrum der Augenheilkunde (2013)	SpringerLink	Intervención distinta
Amandine Descamps, Colette Rousset, Mark Millan, Michael SpeddingÉ	Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin2C receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture	Psychopharmacology (2009)	SpringerLink	Intervención distinta
Don Hayes Jr, Michael I. Anstead, Julia Ho, Barbara A. Phillips	Insomnia and chronic heart failure	Heart Failure Reviews (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Dr Ripu D. Jindal	Insomnia in Patients with Depression	Journal of Neurology (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta

Timothy Roehrs, Thomas Roth	Insomnia Pharmacotherapy	JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging (2009)	SpringerLink	revisión narrativa
Catherine C. Schuman, Hrayr P. Attarian	Integrating Sleep Management into Clinical Practice	Journal of Clinical Psychology in Medical É (2012)	SpringerLink	revisión narrativa
May Trude Johnsen, Rolf Wynn, Trond Bratlid	Is there a negative impact of winter on mental distress and sleeping problems in the subarctic: The Tromsø Study	BMC Psychiatry (2012)	SpringerLink	Intervención distinta
Paola Sarchielli, Franco Granella, Maria Pia PrudenzanoÉ	Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version	The Journal of Headache and Pain (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Venkatramanujam Srinivasan, Jarnail SinghÉ	Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs	Advances in Therapy (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Anonymous	Joint Congress of European Neurology 31 May–3 June 2014 Istanbul, Turkey	Current Treatment Options in Neurology (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Jerome Sarris, Adrienne O'Neil, Carolyn E Coulson, Isaac SchweitzerÉ	Lifestyle medicine for depression	BMC Psychiatry (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Juliane Weber, M. Asif A. Siddiqui, Antona J. Wagstaff, Paul L. McCormack	Low-Dose Doxepin	CNS Drugs (2010)	SpringerLink	Intervención distinta
Martins Ekor, Oluyomi S. AdeyemiÉ	Management of anxiety and sleep disorders: Role of complementary and alternative medicine and challenges of integration with conventional orthodox care	Chinese Journal of Integrative Medicine (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Massimo Leone MD, Angelo Franzini MDÉ	Management of Chronic Cluster Headache	Current Treatment Options in Neurology (2011)	SpringerLink	enfermedad distinta
Dr Matthew S. Robbins, Richard B. Lipton	Management of Headache in the Elderly	Drugs & Aging (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta
Fabienne Sprenger, Werner Poewe	Management of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease	CNS Drugs (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta

Kyoung Bin Im MD, Scott Strader MDÉ	Management of Sleep Disorders in Stroke	Current Treatment Options in Neurology (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta
Ian B Hickie, Sharon L Naismith, RŽbecca Robillard, Elizabeth M ScottÉ	Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression	BMC Medicine (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Anonymous	MASCC 2012 Abstracts	Supportive Care in Cancer (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	MASCC 2013 Abstracts	Supportive Care in Cancer (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Monika Adamczyk-Sowa, Krystyna Pierzchala, Pawel SowaÉ	Melatonin Acts as Antioxidant and Improves Sleep in MS Patients	Neurochemical Research (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
C. Doyen, D. Mighiu, K. Kaye, C. ColineauxÉ	Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data	Drugs & Aging (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Evelina A Zimovetz, Sorrel E WolowaczÉ	Methodologies used in cost-effectiveness models for evaluating treatments in major depressive disorder: a systematic review	Cost Effectiveness and Resource Allocation (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Raman Malhotra MD, Alon Y. Avidan MD, MPH	Neurodegenerative Disease and REM Behavior Disorder	Neurology (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Anonymous	Nineteenth Meeting of the European Neurological Society 20–24 June 2009, Milan, Italy	Journal of Neurology (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Eric B. Levy, Anand V. Badri, Courtney LeeÉ	Nocturia in the Elderly	Current Bladder Dysfunction Reports (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Rumi Tsukinoki, Yoshitaka Murakami	Non-communicable disease epidemic: epidemiology in action (EuroEpi 2013 and NordicEpi 2013)	European Journal of Epidemiology (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
R. David, J. Zeitzer, L. Friedman, A. NodaÉ	Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer’s disease	The journal of nutrition, health & aging (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta
Matthew R. Ebben, Arthur J. Spielman	Non-pharmacological treatments for insomnia	CNS Drugs (2009)	SpringerLink	Intervención distinta
Karen M Davison, Bonnie J Kaplan	Nutrient- and non-nutrient- based natural health product (NHP) use in adults with mood disorders: prevalence, characteristics and potential for exposure to adverse events	BMC Complementary and Alternative Medicine (2013)	SpringerLink	Intervención distinta

Anonymous	Oral communications	European Child & Adolescent Psychiatry (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Michael J. Howell	Parasomnias: An Updated Review	Neurotherapeutics (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Irene Hamrick, Frank Meyer	Perioperative management of delirium and dementia in the geriatric surgical patient	Langenbeck's Archives of Surgery (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Anonymous	POSTER PRESENTATIONS	International Journal of Legal Medicine (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Posters	JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Dr Theresa A. Zesiewicz, Marian L. Evatt	Potential Influences of Complementary Therapy on Motor and Non-Motor Complications in Parkinson's Disease	CNS Drugs (2009)	SpringerLink	enfermedad distinta
Els IS Most, Philip Scheltens, Eus JW Van Someren	Prevention of depression and sleep disturbances in elderly with memory-problems by activation of the biological clock with light - a randomized clinical trial	Trials (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta

Seema M. Thekdi, Antolin Trinidad, Andrew Roth	Psychopharmacology in Cancer	Current Psychiatry Reports (2014)	SpringerLink	revisión narrativa
Seithikurippu R. Pandi-Perumal, Venkatramanuja m SrinivasanÉ	Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders	Advances in Therapy (2009)	SpringerLink	Intervención distinta
AndrŹ Tadi_, Stanislav Gorbulev, Norbert Dahmen, Christoph Hiemke, Dieter F BrausÉ	Rationale and design of the randomised clinical trial comparing early medication change (EMC) strategy with treatment as usual (TAU) in patients with Major Depressive Disorder - the EMC trial	Trials (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
B. Guarnieri, M. Musicco, P. Caffarra, F. Adorni, I. AppollonioÉ	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	Neurological Sciences (2014)	SpringerLink	revisión narrativa
Soo-Jin Cho, Min Kyung Chu	Risk Factors of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine	Current Pain and Headache Reports (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta

Anonymous	Satellite industry sessions	JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging (2009)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Selected Abstracts From the 2013 National Congress of the Italian Society of Hypertension (SIIA) Rome, October 2013	High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Keigo Saeki, Kenji Obayashi, Tomo Nishi, Kimie Miyata, Shinji MaruokaÉ	Short-term influence of cataract surgery on circadian biological rhythm and related health outcomes (CLOCK-IOL trial): study protocol for a randomized controlled trial	Trials (2014)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
A. Gabelle, Yves Dauvilliers	Sleep and dementia	The journal of nutrition, health & aging (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Jeanetta C. Rains PhD, J. Steven Poceta MD	Sleep and Headache	Current Treatment Options in Neurology (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Kate Crowley	Sleep and Sleep Disorders in Older Adults	Neuropsychology Review (2011)	SpringerLink	revisión narrativa

Maria Livia Fantini MD, MSc, Monica Puligheddu MDÉ	Sleep and Violence	Current Treatment Options in Neurology (2012)	SpringerLink	revisión narrativa
Renee Monderer, Michael Thorpy	Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease	Current Neurology and Neuroscience Reports (2009)	SpringerLink	enfermedad distinta
Suely Roizenblatt, Nilton Salles Rosa NetoÉ	Sleep Disorders and Fibromyalgia	Current Pain and Headache Reports (2011)	SpringerLink	revisión narrativa
ValŽrie Cochen, C. Arbus, M. E. SotoÉ	Sleep disorders and their impacts on healthy, dependent, and frail older adults	BMC Geriatrics (2011)	SpringerLink	revisión narrativa
S. Bombois, P. Derambure, F. PasquierÉ	Sleep disorders in aging and dementia	The journal of nutrition, health & aging (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Christine Norra, Nadja Richter, Georg Juckel	Sleep disturbances and suicidality: a common association to look for in clinical practise and preventive care	The EPMA Journal (2011)	SpringerLink	revisión narrativa

Vikki G. Nolan, Roxanna Gapstur, Cynthia R. GrossÉ	Sleep disturbances in adult survivors of childhood brain tumors	Quality of Life Research (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Sarah M. Rothman, Mark P. Mattson	Sleep Disturbances in Alzheimer's and Parkinson's Diseases	NeuroMolecular Medicine (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
A. B. Neikrug, Sonia Ancoli-Israel	Sleep disturbances in nursing homes	The journal of nutrition, health & aging (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Scott J. Kutscher MD, Siavash Farshidpanah MDÉ	Sleep Dysfunction and its Management in Parkinson's Disease	Current Treatment Options in Neurology (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Amanda L. Richdale, Emma K. Baker	Sleep in Individuals with an Intellectual or Developmental Disability: Recent Research Reports	Current Developmental Disorders Reports (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Vipin Malik, Sairam Parthasarathy	Sleep in intensive care units	Current Respiratory Care Reports (2014)	SpringerLink	revisión narrativa

Abdulellah Almohaya, Abdulaziz Qrml, Naeif Almagal, Khaled AlamriÉ	Sleep medicine education and knowledge among medical students in selected Saudi Medical Schools	BMC Medical Education (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Niranjan N. Singh MBBS, MD, DMÉ	Sleep-Related Headache and its Management	Current Treatment Options in Neurology (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Sara Gori, Cinzia Lucchesi, Nicola MorelliÉ	Sleep-related migraine occurrence increases with aging	Acta Neurologica Belgica (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Lily P. H. Yang, Emma D. Deeks	Sublingual Zolpidem (Edluar™; Sublinox™)	CNS Drugs (2012)	SpringerLink	Intervención distinta
Sohita Dhillon, Madeleine Clarke	Tasimelteon: First Global Approval	Drugs (2014)	SpringerLink	Intervención distinta
Anonymous	The 21st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Hepatology International (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Akemi Miyata, Kunihiro Iwamoto, Naoko Kawano, Kunihiro KohmuraÉ	The effects of acute treatment with ramelteon, triazolam, and placebo on driving performance, cognitive function, and equilibrium function in healthy volunteers	Psychopharmacology (2014)	SpringerLink	Intervención distinta

Annemarieke de Jonghe, Barbara C van Munster, Hannah E van OostenÉ	The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial	Journal of Behavioral Medicine (2009)	SpringerLink	enfermedad distinta
Dima Raskolnikov, Fara M. Friedman, Dhanan J. EtwaruÉ	The Evaluation and Management of Persistent Nocturia	Current Urology Reports (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Qiuping Pearl Zhou, Lorena JungÉ	The Management of Sleep and Circadian Disturbance in Patients with Dementia	Current Neurology and Neuroscience Reports (2012)	SpringerLink	enfermedad distinta
Susan Beckwitt Turkel, Alan Hanft	The Pharmacologic Management of Delirium in Children and Adolescents	Pediatric Drugs (2014)	SpringerLink	edad < 55
Josef Flammer, Katarzyna Konieczka, Andreas J Flammer	The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases	The EPMA Journal (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Richard A Hayward, Kelvin P Jordan, Peter Croft	The relationship of primary health care use with persistence of insomnia: a prospective cohort study	BMC Family Practice (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente

Richard C. Shelton, Olawale Osuntokun, Alexandra N. Heinloth, Dr Sara A. Corya	Therapeutic Options for Treatment-Resistant Depression	CNS Drugs (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta
Christian R. Baumann	Traumatic Brain Injury and Disturbed Sleep and Wakefulness	NeuroMolecular Medicine (2012)	SpringerLink	revisión narrativa
Brendon P. Boot MBBS, Eric M. McDade DOÉ	Treatment of Dementia With Lewy Bodies	Current Treatment Options in Neurology (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Phyllis C. Zee MD, PhD, Cathy A. Goldstein MD	Treatment of Shift Work Disorder and Jet Lag	Current Treatment Options in Neurology (2010)	SpringerLink	enfermedad distinta
Philip M. Becker, Muhammad Sattar	Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders	European Archives of Psychiatry and ClinicÉ (2010)	SpringerLink	revisión narrativa
Lynn Marie Trotti, Donald L. Bliwise	Treatment of the Sleep Disorders Associated with Parkinson's Disease	Neurotherapeutics (2014)	SpringerLink	enfermedad distinta
Mary Ann Thenganatt MD, Steven J. Frucht MD	Treatment Options for Sleep Dysfunction in Parkinson's Disease	Current Treatment Options in Neurology (2011)	SpringerLink	enfermedad distinta

Anonymous	Twentieth Meeting of the European Neurological Society 19–23 June 2010 Berlin, Germany	Journal of Neurology (2010)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Twenty-first Meeting of the European Neurological Society 28–31 May, 2011	Journal of Neurology (2011)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Twenty-second Meeting of the European Neurological Society 9–12 June, 2012 Prague, Czech Republic	Journal of Neurology (2012)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Anonymous	Twenty-third Meeting of the European Neurological Society, 8–11 June, 2013 Barcelona, Spain	Journal of Neurology (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Mariangela Rondanelli, Milena Anna FalivaÉ	Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks	Aging Clinical and Experimental Research (2013)	SpringerLink	Irrelevante por temática diferente
Catherine McCall, W. Vaughn McCall	What Is the Role of Sedating Antidepressants, Antipsychotics, and Anticonvulsants in the Management of Insomnia?	Current Psychiatry Reports (2012)	SpringerLink	Intervención distinta

Marcelo E. Bigal, Richard J. Hargreaves	Why Does Sleep Stop Migraine?	Current Pain and Headache Reports (2013)	SpringerLink	enfermedad distinta
Prof. Malcolm Lader, Andre Tylee, John Donoghue	Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care	CNS Drugs (2009)	SpringerLink	Intervención distinta
Paul Posadzki, Sheetal Parekh	Yoga and physiotherapy: A speculative review and conceptual synthesis	Chinese Journal of Integrative Medicine (2009)	SpringerLink	revisión narrativa
Pandi-Perumal SR; BaHamam AS; Brown GM; Spence DW; Bharti VK; Kaur C; Hardeland R; Cardinali DP.	Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes.	Neurotox Res; 23(3): 267-300, 2013 Apr.	SpringerLink, BVS	revisión narrativa
Lyseng-Williamson KA.	Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged 55 years.	Drugs Aging; 29(11): 911-23, 2012 Nov	SpringerLink, BVS	revisión narrativa
Morin AK; Willett K.	The role of eszopiclone in the treatment of insomnia.	Adv Ther; 26(5): 500-18, 2009 May	SpringerLink, BVS	Intervención distinta