

Melatonina en Niños con Trastorno del Espectro Autista e Insomnio

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Efficacy of Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis

de
Xiong M, Li F, He R y colaboradores

integrantes de
The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou;
People's Hospital of Jianyang City, Jianyang, China

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Neuropediatrics
54(3):167-173, Jun 2023



Un metanálisis de 4 estudios demostró que, en niños con trastorno del espectro autista e insomnio, el uso de melatonina acorta el período de latencia del sueño, disminuye el número de despertares nocturnos y prolonga el tiempo total de sueño.

Introducción

La prevalencia estimada de trastorno del espectro autista (TEA) en la población general es del 1.7%. El TEA es un trastorno del neurodesarrollo que se manifiesta con trastornos del lenguaje, trastorno social y orientación estereotipada del interés. Diversos estudios sugirieron una frecuencia alta de trastornos del sueño en niños con TEA, respecto de niños sin TEA. El insomnio, la dificultad para conciliar el sueño y la dificultad para mantenerlo son las anomalías del sueño más frecuentes en estos pacientes. La gravedad y la frecuencia de los trastornos del sueño generan niveles altos de estrés materno y actitudes negativas hacia los niños, y se asocian con trastornos del comportamiento y síntomas autistas en los niños, de modo que se debe indicar tratamiento oportuno. La melatonina es una hormona liberada por la glándula pineal que cumple un papel decisivo en la regulación del ritmo circadiano. Se ha sugerido que los niños con TEA tienen secreción alterada de melatonina, motivo por el cual algunos grupos recomiendan utilizar melatonina para el tratamiento de los trastornos del sueño en niños con trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, la información en este sentido aún no es concluyente. El objetivo de este metanálisis fue determinar la eficacia de la melatonina para el tratamiento del insomnio en niños con TEA.

Métodos

Para el estudio se aplicaron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Los artículos publicados en inglés hasta 20 de abril de 2022 se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en PubMed, Embase y la *Web of Science*. También se realizó una revisión manual de la versión en papel para la identificación de revisiones y referencias relevantes. Se consideraron estudios

controlados y aleatorizados realizados con niños con TEA, en los cuales se compararon los efectos de la melatonina, respecto de placebo. Los trabajos debían proporcionar información para, al menos, una variable del sueño, como el tiempo total de sueño, la latencia hasta el inicio del sueño y el número de despertares nocturnos. Se tuvieron en cuenta, entre otros aspectos, el año de publicación, las características de los participantes (tamaño de la muestra, edad), las variables de intervención y los criterios de valoración. La calidad de los estudios se analizó con el método Cochrane. Se aplicó método genérico de la inversa de la varianza para la estimación de las diferencias promedio estandarizadas (DPE), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios se determinó con el estadístico I^2 . En presencia de valores de $I^2 < 50\%$ se aplicaron modelos de efectos fijos para el análisis de los datos; en los casos restantes se usaron modelos de efectos aleatorios. El sesgo de publicación se analizó con prueba de Egger.

Resultados

La búsqueda identificó 988 artículos, aunque solo 4 de ellos reunieron los criterios establecidos para la inclusión en el metanálisis. Globalmente se analizaron 238 niños de entre 2 y 17.5 años. Los pacientes fueron tratados con melatonina, en dosis de entre 1 y 10 mg, con duración del tratamiento de entre 4 y 13 semanas.

Efectos del tratamiento sobre la latencia de inicio del sueño

Cuatro estudios aportaron información para este criterio de valoración. Se observó heterogeneidad importante entre los estudios ($p < 0.001$, $I^2 = 83.3\%$), de modo que se aplicaron modelos de efectos aleatorios. Los resultados del

metanálisis indican que la melatonina se asocia con acortamiento del tiempo de latencia del sueño en niños con TEA, respecto del grupo control, con DPE de -1.34 (IC 95%: -2.19 a -0.48).

Número de despertares nocturnos

Tres estudios fueron adecuados para este análisis. Se comprobó heterogeneidad importante entre los artículos ($p < 0.001$, $I^2 = 94.5\%$), de modo que se usaron modelos de efectos aleatorios. En el grupo experimental se observaron efectos más favorables respecto del grupo control, en términos de la reducción del número de despertares en niños con TEA, con DPE de -2.35 (IC 95%: -4.62 a -0.08).

Tiempo total de sueño

Para este análisis se consideraron 4 estudios, con heterogeneidad importante entre ellos ($p < 0.001$, $I^2 = 85.7\%$). En comparación con el grupo control, los pacientes con TEA asignados a tratamiento con melatonina tuvieron tiempo total de sueño más prolongado, con DPE de 1.42 (IC 95%: 0.5 a 2.33).

Sesgo de publicación y análisis de sensibilidad

La prueba de Egger mostró valores de p para cada criterio de valoración de más de 0.05, de modo que no pareció existir sesgo importante de publicación entre los estudios analizados. En el análisis de sensibilidad los resultados fueron estables.

Discusión y conclusión

En niños con TEA, el insomnio exacerba los síntomas principales de la enfermedad psiquiátrica y afecta la eficacia del entrenamiento de rehabilitación. En un estudio previo con niños con TEA, el insomnio se asoció de manera significativa con anomalías del estado de ánimo, y con alteraciones del sistema gastrointestinal. Algunos grupos también sugirieron correlaciones entre los trastornos del sueño y la regresión del desarrollo. Por lo tanto, el insomnio es un trastorno que merece especial atención en pacientes con TEA. De hecho, la mejoría de la calidad del sueño se ha transformado en uno

de los principales objetivos terapéuticos en estos pacientes. La melatonina se utiliza con frecuencia para el abordaje del insomnio en niños; se asocia con un perfil favorable de seguridad, es un tratamiento económico y altamente disponible, y suele ser eficaz para el tratamiento de los trastornos del sueño. En este metanálisis se evaluó de manera sistemática la eficacia de la melatonina en niños con TEA e insomnio; el tratamiento con melatonina se asoció con acortamiento del tiempo de latencia del sueño, reducción del número de despertares nocturnos y prolongación del tiempo total de sueño.

La información en conjunto sugiere que, en niños y adolescentes con TEA, los trastornos del sueño se vinculan con regulación anómala del despertar y con hiperreactividad sensorial, de modo que se debe indicar alguna estrategia de sedación con el objetivo de mejorar la calidad del sueño. También se refirió que los pacientes con TEA tendrían niveles séricos anormales de melatonina. El ritmo circadiano endógeno de la hormona está influido por las condiciones de luz y oscuridad. La melatonina ejercería un papel decisivo para la regulación del ciclo de sueño y vigilia; además, se asocia con fuertes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y participa en las respuestas inmunológicas y en la neuroprotección. Los resultados de este estudio confirman el papel de la melatonina en la regulación del ciclo de sueño y vigilia. La terapia con melatonina corrigió diversas alteraciones del sueño en niños con TEA; sin embargo, el esquema óptimo de tratamiento aún no se ha definido. Incluso así, se ha sugerido que la melatonina debería indicarse en dosis de entre 2 y 10 mg. Debido al número reducido de estudios analizados no fue posible realizar análisis por subgrupos, en relación con la dosis, de modo que se requieren más investigaciones para establecer pautas específicas para el tratamiento con melatonina en niños con TEA. El número escaso de trabajos y la heterogeneidad elevada entre los estudios fueron limitaciones importantes de este metanálisis.

En conclusión, en niños con TEA e insomnio, la melatonina se asocia con ciertos beneficios sobre los trastornos del sueño. No obstante, los hallazgos deberán ser confirmados en estudios futuros.