

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-400/V1/27102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de melatonina (Slenyto®) en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Melatonina (Slenyto®)	2
Farmacología	3
Eficacia (19, 20, 22)	3
Ensayo NEU-CH-7911	3
Análisis de subgrupos en pacientes con TDAH	5
Seguridad	5
Discusión	6
Conclusión	10
Grupo de expertos	11
Anexo	12
Referencias	15

Introducción

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente. Se define como la insatisfacción tanto en la cantidad como en la calidad del sueño, y se asocia a la dificultad para iniciar el sueño o permanecer dormido, frecuentes despertares en la noche o, despertar pronto por la mañana con incapacidad para retomar el sueño. Su diagnóstico exige que algunos de los síntomas estén presentes tres o más noches por semana, durante al menos tres meses, y que exista alteración en el bienestar diurno, así como en las habilidades y el funcionamiento del individuo (1).

El insomnio colleva una grave repercusión en el paciente con afectación tanto a nivel cognitivo (entendido como alteraciones en la memoria, en el aprendizaje, en el rendimiento escolar), como a nivel conductual, emocional (dados por cambios de humor, irritabilidad, etc.). El déficit crónico de sueño puede alterar también al sistema cardiovascular y metabólico, influyendo en el metabolismo de la glucosa y la función endocrina, con potencial impacto en la obesidad y alteraciones en el crecimiento (2,3). Además, perturba la calidad de vida, tanto del niño como de la familia, incluyendo la pérdida del sueño adicional de las personas cuidadoras (4).

La prevalencia del insomnio puede afectar entre el 10-50% de la población pediátrica, con porcentajes más altos en niños que presentan problemas del neurodesarrollo o comorbilidades psiquiátricas. En concreto, se da entre el 50-80% en trastornos del espectro del autismo, entre el 25-50% en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y hasta un 80% en niños con discapacidad visual (5).

Generalmente, en estas poblaciones el insomnio es mucho más difícil de tratar que en la población pediátrica sin comorbilidades, tanto por su gravedad, como por su frecuencia y cronicidad.

La incidencia del diagnóstico de TDAH en niños y adolescentes varía según la metodología de investigación, los grupos de edad y los criterios diagnósticos utilizados. Según la guía de práctica clínica de la American Academy of Family Physicians y la American Academy of Pediatrics, la prevalencia mundial del TDAH en niños es aproximadamente del 7,2% (6). La incidencia de diagnóstico de TDAH en niños y adolescentes en España varía entre 2,1 y 7,43 casos por 1000 personas-año, dependiendo de la región y el período de estudio (7,8).

La incidencia de insomnio en niños y adolescentes diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es notablemente alta. Según un estudio reciente, aproximadamente el 36% de los niños con TDAH presentan insomnio o fase de sueño retrasada. Estos datos subrayan la alta prevalencia de problemas de sueño en esta población, lo que sugiere la necesidad de una evaluación y manejo cuidadoso de los trastornos del sueño en niños y adolescentes con TDAH (9). Estudios observacionales indican que una proporción elevada de pacientes pediátricos con TDAH presentan dificultades para iniciar o mantener el sueño (10). Diversos factores contribuyen a esta asociación. Por un lado, el TDAH intrínsecamente puede alterar el ciclo sueño-vigilia: los niños con TDAH a menudo muestran retraso en la conciliación del sueño (insomnio inicial) y patrones circadianos alterados. Se ha descrito que muchos casos de insomnio crónico de inicio del sueño en TDAH corresponden a un trastorno del ritmo circadiano (fase de sueño retrasada) (11). Por otro lado, el tratamiento farmacológico del TDAH puede exacerbar la dificultad para dormir, en especial los estimulantes, cuyos efectos pueden prolongar la vigilia si se administran en horas tardías (10).

El diagnóstico es clínico e incluye una completa anamnesis general, la exploración física, y puede precisar el uso de herramientas de evaluación como la agenda de sueño, actigrafía, polisomnografía y/o escalas de calificación de síntomas validadas, así como otras exploraciones complementarias en los casos de posibles comorbilidades (12).

El objetivo en el tratamiento del insomnio está encaminado al tratamiento integral de la etiología médica, psiquiátrica y/o social, así como de sus síntomas. En el abordaje terapéutico de la sintomatología del insomnio, las medidas de primera línea son las que hacen referencia a la higiene del sueño y a la terapia cognitivo-conductual, seguidas de otras intervenciones psicológicas y farmacológicas (13,14).

Actualmente, no se dispone de medicamentos aprobados para la indicación del insomnio en la población pediátrica. No obstante, en la práctica clínica, pediatras y psiquiatras prescriben diferentes clases de medicamentos entre los que destacan melatonina, antihistamínicos de primera generación, agonistas α -adrenérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, benzodiacepinas e hipnóticos sedantes no benzodiacepínicos (fármacos Z), así como complementos alimenticios (15,16). Sin embargo, el tratamiento farmacológico no debe ser la primera ni la única opción de tratamiento, y debe plantearse por un tiempo limitado utilizando la dosis mínima eficaz (16,17).

Melatonina (Slenyto®)

Melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) ha sido autorizado en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes. Se presenta en forma de comprimidos de liberación prolongada, mini comprimidos de 3 mm de diámetro, bajo las dosis de 1 mg y de 5 mg (18,19).

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1-2 mg una vez al día por vía oral, tomados de media hora a una hora antes de acostarse, pudiendo aumentarse hasta 5 mg o a 10 mg (dosis máxima diaria) si se observa respuesta

insuficiente. Si tras el ajuste posológico a una dosis mayor no se observa un efecto clínicamente significativo o se observa un efecto menor, el prescriptor debe considerar en primer lugar una reducción de la dosis antes de decidir la interrupción completa del tratamiento (18).

Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben romperse, triturarse ni masticarse para mantener sus propiedades de liberación prolongada. Pueden administrarse con alimentos como yogur, zumo de naranja o helado para facilitar la deglución, pero deben consumirse inmediatamente sin conservar la mezcla.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la melatonina, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática debido a la falta de experiencia en esta población. No está indicado para niños menores de 2 años.

Farmacología

La melatonina es una hormona endógena, secretada mayoritariamente por la glándula pineal. Actúa en los receptores MT₁, MT₂ y MT₃ del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior, ejerciendo su función principal de la sincronización de los ciclos de vigilia-sueño, contribuyendo a las propiedades inductoras del sueño. Otra de las acciones que se le atribuye es en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, modulando el desarrollo puberal (18,19).

Eficacia (19, 20, 22)

El desarrollo clínico de melatonina para el tratamiento de insomnio en niños y adolescentes con TDAH se basa en el ensayo clínico fase III NEU-CH_7911 de eficacia y seguridad, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Ensayo NEU-CH-7911

La autorización inicial de Slenyto® se basa principalmente en los datos de eficacia y seguridad que arroja el ensayo pivotal de fase III (NEU-CH-7911) que se presentó para registro. Este estudio incluyó a niños con trastorno del espectro autista (TEA) y síndrome de Smith-Magenis (SMS). Posteriormente, se presentaron datos de un análisis de un subgrupo de pacientes con TEA que adicionalmente presentaban diagnóstico de TDAH previo al inicio del estudio.

El ensayo diseñado para demostrar superioridad de melatonina frente a placebo consta de 5 fases: 1) periodo de lavado (si se requiere) con intervención conductual y de aplicación de medidas de higiene del sueño (4 semanas), 2) periodo basal de enmascaramiento simple con placebo (2 semanas), 3) fase principal con tratamiento aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo empezando con 2 mg de melatonina y con opción de incremento a 5 mg tras tres semanas (13 semanas), 4) fase de extensión abierta sin enmascaramiento (91 semanas), que permite aumentar la dosis hasta 10 mg desde la semana 28 de tratamiento, y 5) periodo de salida de enmascaramiento simple con placebo (2 semanas).

Un total de 125 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 2 y 17 años (media de 8,7 ± 4,15 años), fueron asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir melatonina (n=60) o placebo (n=65). La población del estudio incluyó pacientes con diagnóstico definitivo de TEA (96,8%) o trastornos neurogenéticos como síndrome de Smith-Magenis (3,2%), o TDAH (28,8%) de acuerdo con los criterios DSM-V o CIE-10. Se registró el uso de melatonina como medicación previa en el 15,2% de los pacientes.

La variable principal fue el cambio con respecto al valor basal en el tiempo total de sueño diario (TTs) evaluado mediante el diario de sueño tras 13 semanas de tratamiento. El diario de sueño debía ser completado cada mañana 2-3 horas después de que el niño se despierte durante los 14 días previos a la siguiente visita.

Las variables secundarias también medidas en el diario de sueño fueron: a) latencia de sueño (LS), b) tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, c) número de despertares, d) episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño), y otras, como por ejemplo: trastornos del sueño, valorado mediante el índice combinado de trastornos del sueño

(CSDI, por sus siglas en inglés), funcionamiento social en el hogar, en la escuela y en entornos comunitarios medido en la escala de evaluación global infantil (CGAS, por sus siglas en inglés) y el comportamiento en el hogar y en la escuela medido en el cuestionario de capacidades y dificultades (SDQ). Como medidas exploratorias de eficacia se incluyeron: la somnolencia diurna de la persona cuidadora, evaluada por el ESS; el bienestar de la persona cuidadora, evaluado por el cuestionario de bienestar de la Organización Mundial de la Salud (OMS-5) y la calidad del sueño de las personas cuidadoras por la noche, medida en la escala PSQI, entre otras.

Análisis estadístico

Los resultados demuestran los efectos positivos del tratamiento con melatonina de liberación prolongada en el tiempo total de sueño (variable principal), se empleó prueba t para muestras independientes con una media ajustada de +33,11 min (DE=14,856) comparado con placebo, con imputación múltiple (MI) p=0,026; y en la latencia de sueño (variable secundaria), con una media ajustada de -25,31 min (DE=10,022) comparado con placebo, (MI) p=0,012, sin causar una hora de despertar más temprana. Además, se observó un aumento en el ESML con una diferencia estimada ajustada entre los tratamientos de 43,2 min (DE=20,787), (MI) p=0,039. Sin embargo, no se observa mejoría significativa ni en el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, ni en el número de despertares durante la noche (Tabla A2).

El resto de las variables secundarias evaluadas relativas al funcionamiento social en el hogar y en la escuela (CGAS) y el comportamiento en el hogar y en la escuela de los niños (SDQ) no muestran datos estadísticamente significativos frente a placebo (p=0,948 y p=0,07, respectivamente), salvo en el subdominio SDQ del comportamiento de exteriorización que mejora con resultados estadísticamente significativos frente a placebo (p=0,021).

El resultado del bienestar de la persona cuidadora (cuestionario de la OMS-5), (p=0,01) en la semana 13, es significativo a favor del tratamiento. Dicho resultado mantiene su significación estadística hasta la valoración final de la semana 39 de seguimiento abierto (p=0,001), en comparación con el valor basal. Otras variables como son, la calidad del sueño de la persona cuidadora y la satisfacción de los padres con respecto a los trastornos del sueño de sus hijos miden aspectos relevantes en la persona cuidadora y muestran que, mientras que al final de la fase doble ciego los resultados no difirieron del placebo, tras el período de seguimiento abierto de 39 semanas obtuvieron mejorías con resultados estadísticamente significativos en la puntuación de PSQI (p <0,001), y en la escala CSDI que mide la satisfacción de los padres con respecto a los trastornos del sueño de sus hijos (p <0,001) (20).

Los resultados que aportan las primeras 39 semanas del período de extensión abierto (21) con el tratamiento activo (n= 79, de los que 41 provenían del grupo melatonina y 38 del grupo placebo en la fase previa de doble ciego) respaldan los datos observados en la fase de doble ciego tanto en la variable primaria TTS: cambio respecto del valor basal de +44,35 min (DE= 13,935), p=0,002, como en las variables secundarias LS: cambio respecto del valor basal de -41,36 min (DE= 6,64), p= 0,009 y ESML: cambio respecto del valor basal de +78,63 min (DE=17,18), p< 0,001. El resultado en el número de despertares tras las primeras 39 semanas disminuyó significativamente (p = 0,001) en comparación con el valor basal.

De ellos, los pacientes tratados con melatonina durante las 52 semanas (13 en el doble ciego y 39 en la fase de extensión abierta) (n=41) durmieron (TTS) una media de 62,08 minutos más (DE= 21,5), p = 0,007; se quedaron dormidos (LS) 48,6 minutos antes (DE=10,2), p <0,001 y tuvieron una mayor duración del sueño ininterrumpido (ESML): 89,1 min (DE= 25,5), p = 0,001.

Al final de la semana 52 de tratamiento, 16 pacientes estaban recibiendo la dosis de 2 mg, 26 pacientes recibían la dosis de 5 mg y 30 pacientes la dosis de 10 mg. De los 30 pacientes que aumentaron la dosis hasta la máxima diaria de 10 mg, 19 de ellos tuvieron un beneficio clínico; considerándose como clínicamente relevante el cambio respecto al valor basal del TTS \geq 45 minutos (aumento TTS) y el cambio respecto al valor basal en la LS \geq 15 minutos (reducción de la LS). Además, un 76% de los pacientes (43% tratados a la dosis de 10 mg) consiguieron una mejoría general en TTS \geq 1 hora, en LS o en ambas variables, siendo la dosis media diaria 5,3 mg de melatonina.

Análisis de subgrupos en pacientes con TDAH

Al inicio, 78 de los pacientes fueron diagnosticados de TDAH. Las variables fueron evaluadas durante el periodo doble ciego. Los resultados en estos pacientes demuestran los efectos positivos del tratamiento con melatonina de liberación prolongada en el tiempo total de sueño (variable principal), con una media de +43,728 min comparado con placebo $p=0,040$; y en la latencia de sueño (variable secundaria) de -35,916 min comparado con placebo $p=0,006$. (Tabla A3). El efecto de melatonina sobre TTS y LS fue significativo tras este periodo. Además, el grupo de respondedores tras 13 semanas de tratamiento, entendido como un aumento de la duración media del TTS de +45 min o más, fue 41% vs 23% del grupo placebo.

En el subgrupo de pacientes pediátricos con TDAH por debajo de los 6 años, no hubo diferencias significativas en las variables evaluadas. Es probable que esto se deba al tamaño reducido de los subgrupos ($n=9-11$).

Seguridad

El perfil de seguridad en la población pediátrica se basa en los datos de los estudios CHDR1219 (estudio de farmacocinética) y NEU-CH-7911, (estudio pivotal de eficacia y seguridad, utilizado para su autorización inicial) (21), en los que un total de 118 niños recibieron el principio activo.

En el estudio CHDR1219 ($n=16$), los eventos adversos incluyeron fatiga, somnolencia, quedarse dormido, sensación de pesadez, cefalea y náuseas. Todos los eventos adversos fueron leves y transitorios. Las náuseas, la fatiga y la cefalea se informaron con mayor frecuencia tras la administración de 10 mg en comparación con la dosis de 2 mg.

En el estudio NEU-CH-7911, durante la fase de doble ciego (13 semanas), 51 pacientes (el 85,0%) del grupo de tratamiento informaron 202 acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), mientras que en el grupo placebo 50 pacientes (el 76,9%) notificaron 159 acontecimientos. De todos ellos, los más frecuentemente reportados ($\geq 10\%$ en algún grupo), fueron somnolencia, fatiga, cambios de humor, infecciones del tracto respiratorio superior, vómitos, agitación, cefalea, tos, disnea y erupción. Entre ellos, se notificó más comúnmente con melatonina que con placebo somnolencia (18 vs 7 acontecimientos), fatiga (18 vs 13 acontecimientos), agitación (9 vs 8 acontecimientos), cefalea (8 vs 4 acontecimientos), tos (7 vs 5 acontecimientos) y disnea (6 vs 4 acontecimientos). El resto, tuvieron una frecuencia similar entre ambos grupos. En cuanto a los cambios de humor, se notificó con más frecuencia en placebo (10 vs 12 acontecimientos). Se podría considerar que los cambios de humor, la agitación y la agresividad pueden explicarse por la enfermedad subyacente.

La duración media del tratamiento en el periodo de doble ciego fue de 89,1 días en el grupo de melatonina (14-149 días) en comparación con 77,7 días en el grupo placebo (15-112 días).

Durante la fase abierta (91 semanas), 80 pacientes (el 84,2%) informaron 524 acontecimientos adversos observados durante el tratamiento con una frecuencia similar a la notificada en el grupo melatonina durante la fase de doble ciego, siendo somnolencia y fatiga las más comúnmente notificadas. Las tasas de notificación para todos los eventos adversos fueron similares entre los pacientes que continuaron el tratamiento con melatonina desde la fase doble ciego y aquellos que cambiaron de placebo a melatonina en la fase abierta.

La duración media del tratamiento fue de 517,8 días (3 - 666) en el grupo melatonina-melatonina y de 545,5 días (80 - 659) en el grupo placebo-melatonina. Por otra parte, para los pacientes que recibieron melatonina tanto en la fase doble ciego como durante la fase abierta, la duración total promedio con el tratamiento de melatonina fue de 547,4 días (14 - 770), aproximadamente 18 meses.

En cuanto a eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés), en el estudio CHDR1219 no hubo ningún evento adverso grave y ningún evento adverso condujo a la interrupción del estudio. En el estudio NEU-CH-7911, se desarrollaron 26 eventos adversos graves: 13 en el grupo melatonina y 13 en el grupo placebo, siendo los más frecuentes:

agitación (5 vs 3 acontecimientos), fatiga (4 vs 2 acontecimientos) y cambios de humor (3 vs 5 acontecimientos). Durante la fase abierta 3 acontecimientos: agresividad grave, estreñimiento moderado y trastorno oposicionista desafiante grave, considerándose no relacionadas con el tratamiento.

No se ha producido ninguna muerte en ninguno de los estudios pediátricos.

En la fase doble ciego del estudio NEU-CH-7911, un paciente abandonó el tratamiento con melatonina por eventos adversos (fatiga, agitación y estereotipia) no considerados graves, aunque si probablemente relacionados con el tratamiento. Durante la fase abierta, 8 pacientes abandonaron el tratamiento asignado por eventos adversos surgidos durante el tratamiento tales como: apatía, fatiga, cambios de humor y cefalea posiblemente relacionados con el tratamiento, aunque ninguno de ellos fue calificado como evento adverso grave. También condujo al abandono del estudio los eventos adversos de malestar (considerados poco probable que estén relacionados con el tratamiento) e insomnio y tricotilomanía (ambos considerados no relacionados con el tratamiento).

Por otro lado, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para los parámetros de laboratorio medidos, como la presión arterial, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria o la temperatura.

Otro aspecto importante en medicamentos con indicación pediátrica está relacionado con la función endocrina y el impacto en el crecimiento. Se evaluaron parámetros relativos al peso, altura e índice de masa corporal (IMC), así como parámetros hormonales. En general, a corto plazo en ninguno de ellos se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos (tratamiento activo y control). En el IMC, la diferencia de tratamiento (melatonina vs placebo) fue de -0,055 (IC 95% -0,198; 0,088), lo que indica que no hay diferencia estadísticamente significativa en la fase doble ciego de 13 semanas. En cuanto al desarrollo puberal (medidos en la escala Tanner), la duración de la fase doble ciego es demasiado corta para permitir detectar diferencias. Los resultados del IMC y la escala de Tanner que comparan los datos desde el inicio con los que se obtienen a los 2 años de tratamiento no sugieren ningún efecto relacionado con el tratamiento (19).

Se dispone de datos post-comercialización de Slenyto®/Circadin® en pacientes con TDAH para el periodo de 2008 a 2023. Los datos incluyen 77 notificaciones asociadas a indicaciones alternativas (uso off-label). La mayoría de los pacientes no notificaron ningún efecto adverso. No se han identificado nuevos riesgos.

No se dispone de datos en mujeres embarazadas, lactancia, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

En cuanto a las interacciones de Slenyto® con otros medicamentos, no se han reportado interacciones farmacológicas específicas en los estudios clínicos disponibles. La melatonina puede interactuar con medicamentos que afectan el sistema nervioso central, como los sedantes y los hipnóticos, potenciando sus efectos sedantes. También se ha sugerido que la melatonina podría interactuar con medicamentos que afectan el sistema inmunológico, como los inmunosupresores, aunque nuevamente, no se han documentado interacciones específicas en los estudios de Slenyto® (19).

Discusión

El tratamiento de insomnio en la población pediátrica en pacientes con trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) consiste en el enfoque integral de la patología médica, psiquiátrica y/o social, así como el manejo de su sintomatología. Es importante identificar las comorbilidades que podrían contribuir al trastorno del sueño, así como tratarlas adecuadamente.

Debido principalmente a las características diferenciales de los niños, niñas y adolescentes con TDAH, es importante identificar los trastornos de sueño y comorbilidades y emplear las intervenciones efectivas lo antes posible para evitar la complicación de los problemas de funcionamiento, salud y bienestar. Estos pacientes a menudo experimentan

alteraciones en la secreción de melatonina, con las consecuentes alteraciones del ritmo circadiano, lo que contribuye a un sueño de mala calidad.

El insomnio en niños y adolescentes con TDAH es una condición que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores. La prevalencia del insomnio puede afectar entre el 10-50% de la población pediátrica, alcanzando entre el 25-50% en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (5). La falta de sueño adecuado puede exacerbar los síntomas del TDAH, como la irritabilidad, la hiperactividad y los problemas de comportamiento, y puede afectar negativamente el desarrollo cognitivo y emocional. Además, el insomnio en estos pacientes puede aumentar el estrés familiar y la carga sobre los cuidadores, lo que subraya la necesidad de intervenciones terapéuticas eficaces.

Las opciones de tratamiento para el insomnio en niños con TDAH son limitadas. Las intervenciones no farmacológicas, como las medidas de higiene del sueño y la terapia conductual, son la primera línea de tratamiento, pero pueden no ser suficientes para todos los pacientes (16). Dentro de los tratamientos farmacológicos, la melatonina es uno de los pocos principios activos utilizados, aunque su uso en esta población específica no siempre está respaldado por evidencia robusta. Otros medicamentos, como los antihistamínicos y los hipnóticos, se utilizan ocasionalmente, pero su perfil de seguridad y eficacia en niños con TDAH es incierto, y no están específicamente aprobados para esta indicación. La falta de tratamientos aprobados específicamente para esta población resalta una necesidad médica no cubierta para abordar las particularidades del insomnio en estos pacientes.

En este sentido, melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) es un tratamiento con autorización específica en esta indicación que ha demostrado aumentar el tiempo de sueño, disminuir su latencia, aumentar la duración ininterrumpida del sueño y conseguir un mayor bienestar en el paciente e indirectamente en sus personas cuidadoras en su comparación con placebo.

La melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) se desarrolló inicialmente para el tratamiento del insomnio caracterizado por problemas de mantenimiento y dificultades para conciliar el sueño en niños con trastornos generalizados del desarrollo (TGD) y enfermedades neurogenéticas (22). El término TGD se utilizó en función de la clasificación del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos (DSM – IV), que incluía el trastorno autista, el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno de Asperger y los TGD no especificados de otra forma. El término TGD se cambió a TEA, ya que a las personas con un diagnóstico bien establecido en el DSM-IV de trastorno autista, trastorno de Asperger o TGD se les dio el diagnóstico de TEA en el DSM-V. Algunos de estos pacientes presentaban de forma conjunta diagnóstico de TDAH antes del inicio del estudio.

Su autorización inicial se basa principalmente en los datos de eficacia y seguridad que arroja el ensayo pivotal de fase III (NEU_CH_7911) que se presentó para registro. Este estudio incluyó a niños con TEA y síndrome de Smith-Magenis, y demostró que la melatonina mejoró significativamente la latencia del sueño y la duración total del sueño en comparación con el placebo. Los resultados del ensayo muestran superioridad frente a placebo en la semana 13 en la variable principal, con un aumento promedio de +33 minutos en el tiempo total de sueño ($p=0,026$), una reducción de -25 minutos en la latencia del sueño ($p=0,011$), y una duración ininterrumpida del sueño significativamente mayor que placebo, +43 minutos ($p=0,039$).

En el subgrupo de TDAH, el efecto positivo del tratamiento con melatonina de liberación prolongada en el tiempo total de sueño fue de +43,728 min ($p=0,040$); y en la latencia de sueño de -35,916 min ($p=0,006$). Además, el grupo de respondedores tras 13 semanas de tratamiento fue de un 41% en el grupo de tratamiento. En el subgrupo de pacientes pediátricos con TDAH por debajo de los 6 años, no hubo diferencias significativas en las variables evaluadas. Es probable que esto se deba al tamaño reducido de los subgrupos.

Tras ajustar el modelo por la presencia o no de TDAH, la melatonina de liberación prolongada produjo un aumento muy similar en el tiempo total de sueño en ambos grupos (32,92 min), y se mantuvieron significativos en los resultados de

las primeras 39 semanas del periodo de extensión abierto. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que una mejora en la calidad del sueño puede tener un impacto positivo en el comportamiento y el funcionamiento diario de los pacientes.

El diseño del estudio cumple con las recomendaciones de la guía europea de la evaluación de la eficacia en el tratamiento del insomnio; en cuanto a la existencia de un periodo de pre-inclusión con intervenciones conductuales estandarizadas que permitió aleatorizar solamente a los pacientes no respondedores, así como en el uso de variables clínicas como valoración primaria y evaluación de parámetros cognitivos, de conducta y de calidad de vida (tanto en el niño o niña, como en la persona cuidadora) como variables secundarias. La guía también recoge la evaluación activa de los efectos del tratamiento sobre la altura, el peso, el estado puberal, así como el riesgo de dependencia y tolerancia (23).

Desde un punto de vista metodológico, un análisis de subgrupos tiene una serie de limitaciones a la hora de extraer conclusiones definitivas. Sin embargo, los resultados del ensayo clínico pivotal lograron demostrar mejoría en las variables primarias y secundarias relacionadas con el tratamiento del insomnio en niños con TEA y TDAH. Por tanto, en este contexto se consideraría aceptable.

Inicialmente se solicitó aprobar melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) en niños de 2 a 18 años con TDAH. Aunque los criterios de inclusión del estudio pivotal permitían la participación de pacientes de 2 a 17 años, la media de edad de los pacientes reclutados fue de 9 ± 4 años, siendo la representación de pacientes menores de 6 años escasa. Otros estudios con melatonina de liberación inmediata solo incluían pacientes de 6 a 17 años (24). Por tanto, no hay datos clínicos robustos para el grupo < 6 años. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de TDAH es complejo en menores de 6 años, se acordó limitar la indicación a niños y adolescentes de 6 a 17 años.

Por otra parte, el perfil de seguridad a corto plazo y hasta los dos años de tratamiento se considera aceptable, considerándose un fármaco bien tolerado (25). Los eventos adversos notificados en los ensayos están dentro del perfil conocido para melatonina. Las más frecuentes fueron cefalea, fatiga, somnolencia, sueño repentino, cambios de humor, agitación, infecciones del tracto respiratorio superior. Asimismo, el conocimiento de la seguridad a largo plazo (más de 2 años) en niños es limitado. Se dispone de datos post-comercialización para el periodo de 2008 a 2023. La mayoría de los pacientes no notificaron ningún efecto adverso.

Una de las publicaciones indica que los pacientes no muestran síntomas emergentes o de empeoramiento del insomnio durante el período de retirada del fármaco, lo que sugiere que la interrupción no se asocia con efectos de abstinencia o insomnio de rebote (25).

Otros tratamientos farmacológicos utilizados en la práctica clínica (todos en uso *off-label*) son: antihistamínicos de primera generación (hidroxina, doxilamina, alimemazina o difenhidramina), agonistas α -adrenérgicos (clonidina, guanfacina), antidepresivos (amitriptilina, trazodona, mirtazapina, etc), antipsicóticos (risperidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina), benzodiacepinas (clonazepam) y análogos de benzodiacepinas (zolpidem, zopiclona).

Si bien existe una evidencia limitada y hay pocos ensayos bien diseñados que proporcionen resultados consistentes. Los estudios, en general, provienen de ensayos no aleatorizados, no controlados, abiertos y/o retrospectivos. Por ello, se requiere una interpretación cuidadosa de los datos. La mayoría de ellos tienen perfiles de seguridad en los que destacan los efectos anticolinérgicos, la alteración de la arquitectura del sueño, sedación diurna, riesgo potencial de dependencia y tendencia a desarrollar tolerancia (15,26,27).

Los antihistamínicos de primera generación están aprobados como hipnóticos en pacientes adultos y, aun cuando se prescriben considerablemente en la práctica clínica pediátrica, existe escasez de datos de ensayos aleatorizados controlados (28). El tratamiento benzodiacepinas y/o neurolépticos debe limitar su uso a corto plazo (para benzodiacepinas limitar su uso entre 2-4 semanas, incluyendo su retirada) y solo considerarse para tratar una enfermedad comórbida (trastorno de ansiedad, comportamientos agresivos y autolesivos en niños y niñas con TEA) (27).

Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos no se recomiendan en la infancia por su perfil de seguridad; y aunque trazodona y mirtazapina parecen ser prometedores, se requieren más estudios (29,30).

Existen incertidumbres y limitaciones en la evidencia disponible sobre la melatonina de liberación prolongada (Slenyto®). La principal limitación es que los resultados provienen de un análisis de subgrupos, lo que introduce sesgos potenciales en la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento. Sin embargo, previo a la autorización de Slenyto®, la evidencia que apoyaba el uso de melatonina en insomnio en la población pediátrica con TEA y/o TDAH tras el fracaso de intervenciones conductuales apropiadas y combinándose con ellas se analizaba en diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis. En la mayoría, se comparaba melatonina frente a placebo y/o a terapias no farmacológicas. También, se evaluaba el uso de melatonina de liberación inmediata en algunos ensayos clínicos de pequeño tamaño, que demostraban el aumento del tiempo total de sueño y la disminución del tiempo de latencia (24,31,32). En una revisión sistemática sobre el uso de melatonina de liberación prolongada concluyó que esta presentación sería eficaz para restaurar los ciclos de sueño-vigilia en pacientes con insomnio, y que su eficacia podría extenderse a trastornos neurocognitivos o del neurodesarrollo (como el TDAH) (33).

Un estudio comparó los efectos de la melatonina de liberación inmediata y melatonina de liberación prolongada en niños y adolescentes de entre 4 y 21 años con dificultades de desarrollo neurológico y problemas para mantener el sueño; 7 de los 42 niños tenían TDAH. La dosis final media de melatonina liberación prolongada en los 42 pacientes fue de 5,7 mg (2-12 mg) y la dosis final media de melatonina de liberación inmediata fue de 7 mg (2-15 mg). La duración media del seguimiento para liberación prolongada fue de 2,2 años. Este estudio demostró que la melatonina de liberación inmediata era más eficaz cuando solo había un retraso en la conciliación del sueño, pero que las formulaciones de liberación prolongada eran más útiles para el mantenimiento del sueño (38).

Un metaanálisis (34) intentó abordar las diferentes alternativas farmacológicas, como melatonina, zolpidem, eszopiclona y guanfacina. La melatonina parece tener una calidad de evidencia más sólida, ya que los datos de las alternativas provienen de estudios abiertos y de estudios de casos (15). A pesar de la heterogeneidad de los estudios, los resultados sugieren que ninguna intervención es efectiva en todos los trastornos del sueño en niños con TDAH. Sin embargo, la melatonina junto con las intervenciones conductuales y los programas de educación para padres parecen ser los más efectivos para mejorar los trastornos del sueño.

Otra revisión sistemática con el objetivo de comparar intervenciones farmacológicas utilizadas para tratar los trastornos de sueño en niños con TDAH (melatonina, zolpidem y clonidina) (35). Mientras que zolpidem no mostró diferencias entre los grupos, se asoció a mayor presencia de eventos adversos. La clonidina redujo el insomnio, y la melatonina mejoró significativamente la latencia del sueño y el tiempo total de sueño.

Cabe resaltar que la recomendación del uso de melatonina para el tratamiento del insomnio en niños con trastornos del desarrollo neurológico con dosis dentro del rango de 2-10 mg se recoge en guías clínicas internacionales y en diferentes documentos de consenso como opción farmacológica cuando las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes, y se han abordado las comorbilidades y los medicamentos concomitantes. Sin embargo, se recomienda utilizar la dosis eficaz más baja, y limitar el uso de 10 mg a cuando sea clínicamente necesario. La combinación de melatonina con la terapia cognitivo-conductual es más efectiva que cada uno de los tratamientos por separado (13,16,36,37).

Se reconoce la escasez de ensayos bien diseñados con los fármacos que se utilizan en la práctica clínica.

Aunque el ensayo pivotal de Slenyto® está adecuadamente diseñado, el desarrollo clínico no incluyó ninguna comparación con ningún tratamiento farmacológico utilizado en la práctica habitual.

En la literatura, no hay datos comparativos directos frente a otras opciones con suficiente poder estadístico que permitan establecer una jerarquía basada en la evidencia en términos de eficacia y tolerabilidad. Fundamentalmente, la literatura identificada incluye poblaciones con patologías distintas a la autorizada para melatonina, con diferencias metodológicas sustanciales y/o enfocadas a tratar principalmente los síntomas comórbidos (agresividad, ansiedad,

depresión, etc.). La ausencia de homogeneidad y de similitud metodológica no permite aplicar tampoco una comparación indirecta.

Los datos más robustos provienen de los estudios clínicos con melatonina, que ha demostrado mediante superioridad frente a placebo con un perfil de seguridad aceptable. La falta de comparación (directa e indirecta) dificulta concluir sobre su superioridad frente a otras opciones. Se necesita más investigación que proporcione datos sólidos del resto de opciones utilizadas en la clínica en el tratamiento de insomnio en la población pediátrica con TDAH.

Por el momento, ningún otro medicamento ha sido aprobado para esta indicación.

Conclusión

Melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) ha sido autorizada en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Esta indicación responde a una necesidad médica no cubierta, ya que el insomnio en niños y adolescentes con TDAH es una condición que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, alcanzando una prevalencia entre el 25-50% (5). La formulación de melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) busca regular el ciclo sueño-vigilia, mejorando la latencia del sueño y la duración total del mismo.

En el subgrupo de TDAH, la melatonina ha demostrado superioridad frente a placebo a corto plazo en el tiempo total de sueño, que fue de +43,728 min ($p=0,040$); y en la latencia de sueño, de -35,916 min ($p=0,006$). Además, el grupo de respondedores tras 13 semanas de tratamiento fue de un 41%. Tras ajustar el modelo por la presencia o no de TDAH, la melatonina de liberación prolongada produjo un aumento muy similar en el tiempo total de sueño en ambos grupos (32,92 min), y se mantuvieron significativos en los resultados de las primeras 39 semanas del periodo de extensión abierto. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que una mejora en la calidad del sueño puede tener un impacto positivo en el comportamiento y el funcionamiento diario de los pacientes.

En lo que respecta a su seguridad muestra un perfil de eventos adversos conocidos y manejables en la clínica, siendo un fármaco bien tolerado. Los eventos adversos más comunes de melatonina incluyen fatiga (19%), somnolencia (17%), cambios de humor (14%), cefalea (8%), irritabilidad (5%), agresividad (5%) y sensación de resaca (5%). No se identifican eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Además, los datos de seguridad obtenidos a los 2 años de tratamiento no sugieren ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre el desarrollo puberal.

A tal efecto, la melatonina de liberación prolongada (Slenyto®) representa la única opción terapéutica autorizada en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Raúl Parra Garcés. Médico Especialista en Farmacología Clínica en H. U. de La Princesa (Madrid).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Federación Española de Medicina del Sueño (FESMES), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Sociedad Española del sueño (SES), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), FEAADAH (Federación española de asociaciones de ayuda al déficit de atención e hiperactividad) y ASENARCO (asociación española de enfermos del sueño) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Slenyto® (Melatonina)(18)
Presentación	<ul style="list-style-type: none">• 1 mg comprimidos de liberación prolongada• 5 mg comprimidos de liberación prolongada
Posología	2 mg una vez al día, 30-60 minutos antes de acostarse. Si es insuficiente, aumentar a 5 mg. Máximo 10 mg.
Indicación aprobada en FT o no	Tratamiento del insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en los que las medidas de higiene del sueño han sido insuficientes.
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none">• Frecuentes: - Somnolencia - Cansancio - Cambios de humor - Cefalea - Irritabilidad - Agresividad - Resaca• Poco frecuentes: - Dolor abdominal
Conveniencia	Vía oral. Tragar enteros. No romper, triturar ni masticar. Puede mezclarse con alimentos como yogur, zumo de naranja o helado.
Otras características diferenciales	Mini comprimidos de 3 mm de diámetro

Tabla A2. Resultados de eficacia tras la finalización de la fase de doble ciego (semana 15 desde el inicio del estudio, tras 13 semanas de tratamiento doble ciego).

NEU_CH_791					
	Slenyto® (n=52)	Placebo (n= 48)	Slenyto® vs Placebo (21)		
			MMRM analysis (FAS)	Multiple imputation (MI)*	BOCF*
Variable principal					
Tiempo total de sueño (TTS) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	+51,16 (+30,42, +71,90)	+18,73 (-2,72, +40,19)			
Tiempo total de sueño (TTS) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			32,43 (15,107) (2,48, 62,38)	33,11 (14,856) (3,99, 62,23)	32,57 (15,563) (1,68, 63,46)
p			0,034	0,026	0,039
Variables secundarias					
Latencia de sueño (LS) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	-37,88 (-51,40, -24,36)	-12,58 (-26,47, +1,31)			
Latencia de sueño (LS) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			-25,30 (9,788) (-44,71, -5,90)	-25,31 (10,022) (-44,95, -5,67)	-23,09 (10,080) (-43,10, -3,09)
p			0,011	0,012	0,024
Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	-13,70 (\pm 29,945)	-7,77 (\pm 15,399)			
Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			0,08 (3,489) (-7,02, 6,86)	-0,19 (3,156) (-6,38, 5,99)	-0,19 (3,499) (-6,77, 7,15)
p			0,981	0,952	0,957
Número de despertares (Adj.treatment mean) IC 95%	-0,30 (\pm 0,696)	-0,23 (\pm 0,757)			

Número de despertares (Treatment difference) (SE) IC 95%			-0,09 (0,129) (-0,35, 0,16)	-0,08 (0,134) (-0,35,-0,18)	-0,14 (0,131) (-0,40, 0,12)
p			0,474	0,531	0,286
Episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) (min) (Adj.treatment mean) IC 95%	+77,93 ($\pm 127,322$)	+25,45 ($\pm 95,600$)			
Episodio de sueño más largo (ESML = duración ininterrumpida del sueño) (min) (Treatment difference) (SE) IC 95%			42,16 (21,440) (-0,42, 84,73)	43,20 (20,878) (2,28, 84,12)	44,72 (21,856) (1,29, 88,15)
p			0,052	0,039	0,044

* Los métodos alternativos MI y BOCF se desarrollan como análisis de sensibilidad para confirmar los resultados del análisis primario MMRM.

** Calculadoras para variables binarias: RAR y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera.

Tabla A3. Análisis de subgrupo TDAH. Resultados de eficacia tras la finalización de la fase de doble ciego (semana 15 desde el inicio del estudio, tras 13 semanas de tratamiento doble ciego).

NEU_CH_791				
	Slenyto® (n=44)	Placebo (n= 34)	Diferencia tratamiento	p*
Variable principal				
Tiempo total de sueño (TTS) (min)	+51,175	+7,447	+43.728	0,040
Variables secundarias				
Latencia de sueño (LS) (min)	-39,975	-4,059	-35,916	0,006

* Calculado por t de Student.

Referencias

1. Darien I. International Classification of Sleep Disorders Third Edition. American Academy of Sleep Medicine. 2014;
2. Smaldone A, Honig JC, Byrne MW. Sleepless in America: inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation's children. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Feb [consultado 2025 Apr 23];119 Suppl 1(SUPPL. 1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17272582/>
3. Lumeng JC, Somashekar D, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH. Shorter sleep duration is associated with increased risk for being overweight at ages 9 to 12 years. *Pediatrics* [Internet]. 2007 Nov [consultado 2025 Apr 23];120(5):1020–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17974739/>
4. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015 Dec 1 [consultado 2025 Apr 23];91(6 Suppl 1):S26–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26392218/>
5. Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Prevalence of insomnia symptoms in a general population sample of young children and preadolescents: gender effects. *Sleep Med* [Internet]. 2014 Jan [consultado 2025 Apr 23];15(1):91–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333223/>
6. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2019 [consultado 2025 Apr 23];144(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570648/>
7. Pérez-Crespo L, Canals-Sans J, Suades-González E, Guxens M. Temporal trends and geographical variability of the prevalence and incidence of attention deficit/hyperactivity disorder diagnoses among children in Catalonia, Spain. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [consultado 2025 Apr 23];10(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286454/>
8. Leache L, Arrizibita O, Gutiérrez-valencia M, Saiz LC, Erviti J, Librero J. Incidence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Diagnoses in Navarre (Spain) from 2003 to 2019. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Sep 1 [consultado 2025 Apr 23];18(17). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34501798/>
9. Sciberras E, Hiscock H, Cortese S, Becker SP, Fernando JW, Mulraney M. Variation in sleep profiles in children with ADHD and associated clinical characteristics. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2023 Oct 1 [consultado 2025 Apr 23];64(10):1462–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37272196/>
10. de Souza ALDM, Giacheti CM, Do Couto MCH, Galina Spilla CS, da Silva NC, Proença M, et al. Sleep disturbance in children with attention-deficit hyperactivity disorder: relationship with melatonin and behavior. *Neurol Res* [Internet]. 2024 [consultado 2025 Apr 30];46(9):803–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38832631/>
11. Van Der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* [Internet]. 2005 [consultado 2025 Apr 30];22(3):559–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076654/>
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMEA/16274/2009) Rev 1 [Internet]. 2011 [consultado 2025 Apr 23]; Disponible en: www.ema.europa.eu
13. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2019 Aug 1 [consultado 2025 Apr 23];33(8):923–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271339/>
14. Ministerio de Sanidad PS e I. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guías de práctica clínica en el SNS [Internet]. 2011 [consultado 2025 Apr 23]; Disponible en: www.cege.es
15. Hollway JA, Aman MG. Pharmacological treatment of sleep disturbance in developmental disabilities: a review of the literature. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2011 May [consultado 2025 Apr 23];32(3):939–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296553/>
16. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernández Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluch Roselló A, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2017 Mar 1 [consultado 2025 Apr 23];86(3):165.e1-165.e11. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-insomnio-ninos-adolescentes-documento-consenso-articulo-S1695403316302090>

17. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. *J Pediatr Psychol* [Internet]. 2014 [consultado 2025 Apr 23];39(8):932–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24947271/>
18. Ficha técnica de Slenyto (melatonina). [consultado 2025 Apr 23]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181318005/FT_1181318005.html
19. EPAR Slenyto (melatonina). 2018 [consultado 2025 Apr 23]; Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
20. Schroder CM, Malow BA, Maras A, Melmed RD, Findling RL, Breddy J, et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019 Aug 15 [consultado 2025 May 26];49(8):3218–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079275/>
21. Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A, Findling RL. Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov 1 [consultado 2025 May 22];56(11):948–957.e4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096777/>
22. Plan de investigación pediátrico EMEA-000440-PIP02-11-M05 [Internet]. [consultado 2025 May 21]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000440-pip02-11-m05>
23. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia. EMA/CHMP/16274/2009 previously (EMEA/16274/2009) Rev. 1. [Internet]. [consultado 2025 May 21]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicinal-products-treatment-insomnia-scientific-guideline>
24. Van Der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2007 Feb [consultado 2025 May 22];46(2):233–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242627/>
25. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, Maras A, Breddy J, Nir T, et al. Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2021 Feb 1 [consultado 2025 Apr 23];60(2):252–261.e3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982581/>
26. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med* [Internet]. 2010 Aug [consultado 2025 Apr 23];11(7):692–700. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621556/>
27. Bruni O, Angriman M, Calisti F, Comandini A, Esposito G, Cortese S, et al. Practitioner Review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2018 May 1 [consultado 2025 Apr 23];59(5):489–508. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921528/>
28. Merenstein D, Diener-West M, Halbower AC, Krist A, Rubin HR. The trial of infant response to diphenhydramine: The TIRED study - A randomized, controlled, patient-oriented trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2006 [consultado 2025 May 22];160(7):707–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818836/>
29. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2001 [consultado 2025 May 22];11(3):267–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11642476/>
30. Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, Flint MJ, Hoffman MT, Oksa AE. Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: Response to trazodone. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2005 Sep [consultado 2025 May 22];147(3):372–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182678/>
31. Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):512–9.
32. Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P, Hosseinzadeh-Attar MJ, et al. Melatonin Effects in Methylphenidate Treated Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iran J Psychiatry* [Internet]. 2012 [consultado 2025 May 22];7(2):87. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3428643/>
33. Del Casale A, Arena JF, Giannetti F, Minervino A, Biggio G, Girardi P. The use of prolonged-release melatonin in circadian medicine: a systematic review. *Minerva Med* [Internet]. 2024 Apr 1 [consultado 2025 May 22];115(2):125–42. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/38713204>
34. Anand S, Tong H, Besag FMC, Chan EW, Cortese S, Wong ICK. Safety, Tolerability and Efficacy of Drugs for Treating Behavioural Insomnia in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review with Methodological

Quality Assessment. Pediatric Drugs [Internet]. 2017 Jun 1 [consultado 2025 May 22];19(3):235–50. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-017-0224-6>

35. Barrett JR, Tracy DK, Giaroli G. To sleep or not to sleep: A systematic review of the literature of pharmacological treatments of insomnia in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Dec 1 [consultado 2025 May 22];23(10):640–7. Disponible en: [/doi/pdf/10.1089/cap.2013.0059?download=true](https://doi.org/10.1089/cap.2013.0059?download=true)
36. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline (CG170). Autism spectrum disorder in under 19s: support and management. [Internet]. 2013 [consultado 2025 May 22]. Disponible en:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg170>
37. Kotagal S, Malow B, Spruyt K, Wang G, Bolaños Almeida CE, Tavera Saldaña LM, et al. Melatonin use in managing insomnia in children with autism and other neurogenetic disorders - An assessment by the international pediatric sleep association (IPSA). *Sleep Med* [Internet]. 2024 Jul 1 [consultado 2025 May 22];119:222–8. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38704869/>
38. Jan JE, Hamilton D, Seward N, Fast DK, Freeman RD, Laudon M. Clinical trials of controlled-release melatonin in children with sleep-wake cycle disorders. *J Pineal Res*[Internet]. 2000 Aug;29[consultado 2025 Sept 23] (1):34-9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10949538/>