

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**“Efectividad de la melatonina con respecto a lorazepam en los trastornos primarios del sueño, tras una intervención educativa breve”.**

**Alumno:** Tomás Ortiz, Lilián

**Tutor:** Mataix Sancho, Javier

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria**  
**Curso: 2017-2018**

## ÍNDICE

<b>1. Justificación: antecedentes y estado actual del tema.</b>	<b>2</b>
<b>2.- Hipótesis y objetivos</b>	<b>7</b>
<b>3.- Aplicabilidad y utilidad de los resultados.</b>	<b>8</b>
<b>4.- Diseño y Métodos</b>	<b>9</b>
<b>4.1) Tipo de diseño y estudio que se utilizara</b>	<b>9</b>
<b>4.2) Población de estudio:</b>	<b>9</b>
- Descripción de la muestra	
- Criterios de inclusión y exclusión	
- Método de muestreo	
- Cálculo del tamaño de la muestra	
- Procedencia de los sujetos	
<b>4.3) Método de recogida de datos</b>	<b>12</b>
<b>4.4) Variables</b>	<b>13</b>
<b>4.5) Descripción y definición de la intervención</b>	<b>14</b>
<b>4.6) Descripción del seguimiento de los pacientes</b>	<b>16</b>
<b>4.7) Estrategia de análisis</b>	<b>16</b>
<b>4.8) Estrategia de búsqueda bibliográfica</b>	<b>17</b>
<b>5.- Calendario previsto para el estudio</b>	<b>17</b>
<b>6.- Limitaciones y posibles sesgos del estudio</b>	<b>18</b>
<b>7.- Problemas éticos</b>	<b>18</b>
<b>8.- Plan de ejecución</b>	<b>19</b>
<b>9.-Cronograma y organización del estudio.</b>	<b>19</b>
<b>10.- Presupuesto económico</b>	<b>19</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>20</b>
<b>12.- Anexos</b>	<b>22</b>

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION.****Investigador principal: LILIÁN TOMÁS ORTIZ****Lugar de trabajo: CENTRO DE SALUD CARTAGENA OESTE (MURCIA)****Localidad: CARTAGENA****Código Postal: 30205****Tfnos.Movil:619615004****Email:lilian.tomas@gmail.com****Título del Trabajo de Investigación**

Efectividad de la melatonina con respecto a lorazepam en los trastornos primarios del sueño, tras una intervención educativa breve.

**Pregunta en formato PICO**

P: Pacientes con insomnio de conciliación y mantenimiento entre 55 y 75 años

I: tratamiento con melatonina y/o benzodiacepina (lorazepam).

C: comparación del tratamiento con melatonina con el tratamiento con lorazepam.

O: ¿melatonina es efectiva en el tratamiento del insomnio? ¿Produciría mejora en la calidad de sueño de nuestros pacientes?

Fdo. Lilián Tomás Ortiz

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.****1. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.**

El insomnio es uno de los motivos de consulta más frecuentes al cual nos enfrentamos día a día en nuestra consulta de Atención Primaria, bien como síntoma principal o asociado a otras condiciones diversas (Bonnet MH, 2016).

Según la American Academy of Sleep Medicine el insomnio se define como la percepción subjetiva de dificultad del inicio, duración, consolidación o calidad del sueño que ocurre a pesar de una oportunidad adecuada para dormir, y que da como resultado alguna forma de alteración diurna (Sateia MJ et al.2017).

El insomnio es la dificultad (“insatisfacción” dice textualmente el sistema de clasificación DSM-5) para conciliar, mantener el sueño, o despertar más temprano de lo esperable. O simplemente, consiste otras veces en despertar con la impresión de no haber tenido un sueño reparador, levantándose con la sensación de fatiga e irritabilidad (Buysse DJ, 2013). Esta disconformidad

personal del paciente con la calidad y/o cantidad de su sueño ha de ocurrir al menos tres meses, con un mínimo de tres días a la semana para poder ser diagnosticado (criterio A de los criterios diagnósticos DSM-5). Esto a su vez supone una merma en la calidad de vida del paciente. Por ello como médicos de Atención Primaria no debemos bajar la guardia ya que el insomnio es la consecuencia y/o signo de alarma (antesala) de numerosas patologías tanto físicas como psíquicas.

Según el DSM-5, el 40-50% presenta otro trastorno mental concomitante. Para detectarlo debemos prestar atención a las señales que nos da el paciente en la consulta: irritabilidad, falta de concentración, somnolencia, falta de rendimiento laboral, social, etc.

Las alteraciones del sueño no son únicamente atribuibles a circunstancias ajenas al sujeto. Debemos tener en cuenta el componente subjetivo (sueño poco reparador, etc.), aunque en ocasiones se complementa la información con personas que comparte habitación y con registro de variables psicofisiológicas con la polisomnografía.

El insomnio es el trastorno del sueño más prevalente, se estima que lo padecerá el 30-50% de la población adulta a lo largo de su vida, siendo este más frecuente en mujeres que hombres (proporción de 1,44:1 según el DSM-V). Según el DSM-5, alrededor de un 30% de las personas en estudios epidemiológicos poblacionales refiere algún síntoma de insomnio, y un 6-10% cumple criterios diagnósticos del trastorno de insomnio.

Para todos es bien conocido la sobrecarga asistencial a la que estamos sometidos en Atención Primaria, y es el tiempo uno de los principales problemas para llegar al diagnóstico de ciertos trastornos tan prevalentes como es el insomnio. Debido a que es difícilmente cuantificable por su fuerte componente subjetivo, una de las alternativas diagnósticas de las que disponemos en Atención Primaria son las escalas de calidad del sueño (por ejemplo, la escala de Pittsburgh (anexo 1) que valora mediante una serie de ítems la alteración del sueño durante el último mes). Otra alternativa interesante por su valor diagnóstico es la escala de ansiedad y depresión de Goldberg que nos ayuda a descartar la coexistencia de algún trastorno mental.

La mayoría de problemas de insomnio son tratados farmacológicamente, haciéndose un uso abusivo de las benzodiazepinas (psicotrópicos, depresores

del sistema nervioso central) y cuya tolerancia y dependencia son bien conocidas. Su uso debe ser a corto plazo y ser supervisado por un médico para evitar efectos secundarios (caídas en ancianos, disminución del nivel de atención, etc.) y aparición de dependencia. El aumento de su prescripción se debe en mayor parte a Atención Primaria. La FDA (Foods and Drugs Administration) recomienda dosis bajas de benzodiazepinas hipnóticas en mujeres y pacientes ancianos y débiles. Así como un uso a corto plazo de estos fármacos, aunque muchos pacientes pueden continuar su uso por períodos prolongados.

Por otro lado, como tratamiento no farmacológico disponemos de:

Medidas higiénicas del sueño. Entendemos como medidas de higiene del sueño aquellas pautas dirigidas a reducir conductas que dificultan el sueño y que ayudan a regular el ritmo sueño-vigilia. Entre otras, acostarse y levantarse siempre a la misma hora, ambiente sin ruido y con poca luz, establecer una rutina antes de acostarse, evitar estimulantes como el alcohol, café y té, etc.

Otras terapias conductuales como estrategias de relajación (Bonnet MH, 2016), control de estímulos (si en 30-45 minutos no se concilia el sueño, salir de la cama y la habitación y hacer una actividad relajante hasta que se vuelva a sentir sueño), restricción del tiempo en la cama, etc. Estas pautas, además de su menor coste, presentan grandes ventajas como menos efectos secundarios y menor número de recaídas a largo plazo.

Según el American College of Physicians la terapia cognitivo-conductual debería considerarse como primera línea de tratamiento del insomnio primario en adultos. Esta consiste en la combinación de tratamientos que incluye terapia cognitiva del sueño, intervenciones conductuales (restricción del sueño y control del estímulo) y educación (como la higiene del sueño). Puede realizarse en atención primaria. Podría realizarse de manera individual, terapia grupal, por teléfono, web o libros de autoayuda. (Qaseem A, 2016).

Podemos decir que el tratamiento con benzodiazepinas, debido a su poder ansiolítico e hipnótico, debe ser vigilado por el médico de Atención Primaria y utilizarse durante períodos cortos de tiempo.

Otra alternativa al tratamiento farmacológico es el uso de la fitoterapia, como por ejemplo la valeriana.

En este estudio de investigación en concreto, usaremos la melatonina como tratamiento del insomnio. La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal. Por la noche, las señales neuronales que conectan la retina y el sistema nervioso central con la glándula producen una liberación de noradrenalina que induce la transformación de la serotonina en melatonina, la cual se secreta a la sangre y al líquido cefalorraquídeo. Al ser muy liposoluble, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La mayor parte se metaboliza en el hígado por enzimas del citocromo p450. Se elimina principalmente por orina en forma de metabolitos inactivos. Se han identificado receptores en humanos en los que la melatonina contribuye a la regulación del ritmo circadiano (Garjón J, 2014).

Según ficha técnica, la melatonina está indicada en monoterapia para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario caracterizado por un sueño de mala calidad en pacientes mayores de 55 años. Su dosis recomendada son 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento. Esta pauta puede mantenerse durante trece semanas como máximo. Requiere prescripción médica y no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

**Finalidad del estudio:** El objetivo del presente estudio es evaluar en pacientes sometidos previamente a una intervención educativa breve, si el uso de melatonina en el tratamiento del insomnio primario puede mejorar la calidad del sueño con respecto al uso de lorazepam.

**Bibliografía más relevante:**

1. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. SleepMed Rev. 2017 Aug; 34:10-22. [\[Resumen\]](#):

Este metaanálisis planteó como objetivo evaluar la evidencia basada en los efectos terapéuticos de la melatonina exógena en el tratamiento de los trastornos del sueño primarios. Se identificaron todos los estudios que compararon el efecto de la melatonina exógena y el placebo en pacientes con insomnio primario. Como conclusión del estudio se resalta la importancia potencial de la melatonina en el tratamiento de ciertos trastornos primarios del sueño. Se recomienda el desarrollo de ensayos

controlados, aleatorizados a gran escala para proporcionar evidencia adicional para el uso terapéutico de la melatonina en una variedad de dificultades para dormir.

**2.** Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19; 165(2):125-33. [\[Resumen\]](#) [\[Texto Completo\]](#):

Esta guía clínica se basa en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios para presentar la evidencia y proporcionar recomendaciones clínicas sobre el tratamiento del trastorno de insomnio crónico en adultos. Esta guía califica la evidencia y las recomendaciones mediante el uso del sistema de clasificación ACP, que se basa en el enfoque GRADE (Calificación de recomendaciones, desarrollo y evaluación). 1) La ACP recomienda que todos los pacientes adultos reciban terapia cognitiva conductual (CBT-I) para el insomnio como el tratamiento inicial para el trastorno de insomnio crónico. (Grado: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). 2) La ACP recomienda que los médicos utilicen un enfoque compartido de toma de decisiones, que incluya una discusión sobre los beneficios, daños y costos del uso de medicamentos a corto plazo, para decidir si agregar terapia farmacológica en adultos con trastorno de insomnio crónico en quienes la terapia cognitiva conductual para insomnio (CBT-I) solo no tuvo éxito. (Grado: recomendación débil, evidencia de baja calidad).

**3.** Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, DolencGroselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalter K. European Guideline For The diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec; 26(6):675-700. [\[Resumen\]](#) [\[Texto Completo\]](#):

El objetivo de esta guía clínica es proporcionar recomendaciones clínicas para el tratamiento de pacientes adultos con insomnio. La guía se basa en una revisión sistemática de metaanálisis relevantes. La terapia cognitivo-

conductual para el insomnio se recomienda como el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico en adultos de cualquier edad (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad). Si no es suficientemente efectiva o no disponible se ofrece intervención farmacológica. Las benzodiacepinas, los agonistas de los receptores de benzodiacepinas y algunos antidepresivos son efectivos en el tratamiento a corto plazo del insomnio ( $\leq 4$  semanas, recomendación débil, evidencia de calidad moderada). Los antihistamínicos, antipsicóticos, melatonina y fitoterapéuticos no se recomiendan para el tratamiento del insomnio (recomendaciones de fuertes a débiles, evidencia de baja a muy baja calidad). La terapia con luz y el ejercicio deben ser evaluados más a fondo para juzgar su utilidad en el tratamiento del insomnio (recomendación débil, evidencia de baja calidad). Los tratamientos complementarios y alternativos (por ejemplo, homeopatía, acupuntura) no se recomiendan para el tratamiento del insomnio (recomendación débil, evidencia de muy baja calidad).

## **2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **HIPÓTESIS:**

Hipótesis nula ( $H_0$ ): en pacientes con insomnio primario sometidos a una intervención educativa breve, el tratamiento con lorazepam es más efectivo que el tratamiento con melatonina.

Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): en pacientes con insomnio primario sometidos a una intervención educativa breve, el tratamiento con melatonina es más efectivo que el tratamiento con lorazepam.

### **OBJETIVO GENERAL:**

Estudiar en pacientes con insomnio sometidos a una intervención educativa breve si el uso de la melatonina mejora la calidad del sueño comparándolo con el uso de lorazepam.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Conocer la calidad del sueño en los pacientes con diagnóstico de insomnio al inicio del estudio.
2. Medir la efectividad en todas las visitas de seguimiento.



3. Conocer el tipo de trastorno de sueño más frecuente (de conciliación o mantenimiento- despertar precoz).
4. Comprobar si influyen factores sociodemográficos: edad sexo, índice de masa corporal (IMC), país de origen, situación laboral, nivel de estudios, situación civil.
5. Analizar las reacciones adversas durante el tratamiento.

### **3-APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.**

Resulta innegable considerar el insomnio como un problema de gran prevalencia en nuestra práctica diaria, suponiendo un gran impacto tanto físico como psíquico en nuestros pacientes.

La problemática va más allá, y es que el insomnio a su vez supone un impacto negativo en las relaciones sociales y en el rendimiento laboral de nuestros pacientes. No es menos importante el gasto sanitario derivado de la toma indiscriminada de fármacos destinados a este trastorno del sueño.

Desde Atención Primaria nos planteamos una estrategia de actuación y, haciendo uso de la accesibilidad y la continuidad con nuestros pacientes, implementaremos medidas para mejorar la calidad de vida.

La aplicabilidad del estudio se basa fundamentalmente en la importancia que tiene para Atención Primaria conocer las herramientas al alcance de nuestra mano para el manejo de una patología tan habitual como es el insomnio primario. Dedicaremos mayor tiempo al abordaje del mismo, con la dedicación al paciente a través de las consultas de seguimiento y mediante las alternativas terapéuticas disponibles, evitando en la medida de lo posible la aparición de efectos secundarios al tratamiento.

La melatonina, con respecto a las benzodiacepinas, no se asocia con dependencia, tolerancia, insomnio de rebote o síntomas de abstinencia. Tiene menos reacciones adversas en general y especialmente en lo que se refiere a la esfera neurológica y psicológica.

## **4. DISEÑO Y MÉTODOS.**

### **4.1. Tipo de diseño que se utilizará.**

Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) randomizado a doble ciego de grupos paralelos de los pacientes con insomnio de conciliación o del despertar

que han sido sometidos a una intervención educativa breve y en tratamiento con melatonina o benzodiacepina (lorazepam).

En el presente estudio se compara el tratamiento con melatonina o benzodiacepina (lorazepam), administrándolas de forma aleatoria a los dos grupos del estudio.

Al tratarse de un ensayo clínico de grupos paralelos, los sujetos siguen el tratamiento al que han sido asignados al azar durante el tiempo que dure el ensayo.

La técnica de enmascaramiento empleada es doble ciego (ni los individuos participantes ni los investigadores saben quién pertenece al grupo de control y quién al experimental). El cegamiento de los grupos de tratamiento permite minimizar los posibles sesgos de información y posibilita la comparabilidad de información.

Partimos de una muestra de sujetos comparables entre sí, donde su única diferencia será la intervención que reciben, de tal forma que se pueda demostrar o rechazar la eficacia del tratamiento asignado a cada grupo de pacientes.

## **4.2. Población de estudio**

### **a) Descripción de la población y de la muestra.**

- **Población diana:** pacientes entre 55 y 75 años con insomnio de conciliación o de mantenimiento-despertar precoz de un centro de salud urbano de Cartagena (Área de salud 2 de la Región de Murcia) con una población total de 23645 pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión definidos más adelante.

- **Muestra:** estará formada por aquellos pacientes que participarán en el estudio en función del tamaño muestral calculado y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

### **b) Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de inclusión:**

Edad entre 55- 75 años.

Tener diagnóstico de insomnio primario en OMI-AP.

Tener una puntuación mayor de 5 en la Escala de Calidad Sueño Pittsburgh.

No estar en tratamiento con otros fármacos para el insomnio distintos a benzodiazepinas y melatonina.

No haber llevado tratamiento con melatonina y/o benzodiazepinas los 15 días anteriores.

**Criterios de exclusión:**

< 55 años y > 75 años.

Trastornos secundarios del sueño.

Pacientes institucionalizados.

Pacientes que no deseen participar en el estudio.

**c) Método de muestreo.**

La asignación de la muestra será aleatoria. Se realizará un muestreo simple aleatorio sobre la población que cumpla los criterios de inclusión. La aleatorización se realizará una vez recogidos los números de historia de las historias clínicas de los posibles participantes mediante el programa Excel creando una lista total de población y usando su función "aleatorio".

La secuencia de asignación se generará mediante tablas de número aleatorios. Este proceso de asignación aleatoria la realizará alguien ajeno al reclutamiento de los participantes. Se realizará una ocultación de la asignación mediante sobres opacos numerados secuencialmente y sellados.

Será un ensayo con enmascaramiento (doble ciego): los participantes, los evaluadores y los que administran el tratamiento ignorarán qué tratamiento ha sido asignado a cada individuo. Los que analizarán los datos sí conocerán el tratamiento asignado.

**d) Cálculo del tamaño de la muestra.**

Se calcula tamaño de muestra para un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Consideramos un contraste de hipótesis unilateral, donde es más efectivo el tratamiento con melatonina para mejorar la calidad del sueño que las benzodiazepinas. La eficacia del tratamiento con benzodiazepinas está alrededor del 35% y consideramos clínicamente relevante si la eficacia de la melatonina está en un 55%. Nuestro nivel de riesgo lo fijamos en 0.05 y deseamos un poder estadístico de un 80%, de este modo se requiere una

mínima muestra representativa n de 133 sujetos de estudio. Basándonos en otros estudios revisados relacionados con el tema, se espera tener un 15% de pérdidas. Por lo tanto, el tamaño muestral ajustado a pérdidas sería de 157 pacientes en cada grupo de tratamiento.

La fórmula utilizada sería la siguiente:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- **n** = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- **Z<sub>α</sub>** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- **Z<sub>β</sub>** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- **p<sub>1</sub>** = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- **p<sub>2</sub>** = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- **p** = Media de las dos proporciones p<sub>1</sub> y p<sub>2</sub>

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular mediante: n (1 / 1-R), donde:

**n** = número de sujetos sin pérdidas

**R** = proporción esperada de pérdidas

#### **e) Procedencia de los sujetos**

Pacientes con diagnóstico de insomnio en la historia clínica de OMI-AP (CIE-10 F51) de 12 cupos de medicina de familia del centro de salud Cartagena Oeste, correspondiente al área de salud II Cartagena. Cartagena es una ciudad de la Región de Murcia que cuenta con una población de 214.177 habitantes, según datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2017.

### **4.3. Método de recogida de datos.**

Mediante los listados de pacientes del centro de salud buscaremos aquellos pacientes con diagnóstico de insomnio en la historia clínica de OMI-AP (CIE-10 F51). Tras esto, de manera aleatorizada obtendremos un muestreo de pacientes. Serán asignados aleatoriamente en dos grupos, uno de intervención (GI) a los que se administrará melatonina y otro grupo de control (GC) con lorazepam.

Se contactará telefónicamente con los pacientes del muestreo a los que se citará en una consulta programada. El tiempo estimado de la visita basal será de unos 30 minutos de duración. Se evaluará primero información de tipo demográfico y luego la calidad del sueño de los pacientes pasándoles una escala de calidad del sueño (escala de calidad del sueño de Pittsburgh PSQI), así como la escala de ansiedad y depresión de Goldberg (anexo 3). Se realizarán 2 visitas de seguimiento a los 7 y 14 días y una 4ª visita a los 28 días del inicio. Toda la información se recogerá el Cuaderno de recogida de Datos (CDR) preparado para tal fin.

- Las encuestas utilizadas en el estudio son:

-La escala de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) que se pasará a los pacientes está validada en castellano (Macías J.A. 1996). En su versión española de la original (Buysse DJ, 1989).

El PSQI contiene un total de 19 cuestiones, agrupadas en 10 preguntas. Miden la presencia de síntomas de insomnio en el último mes. Las 19 cuestiones se combinan para formar siete áreas con su puntuación correspondiente, cada una de las cuales muestra un rango comprendido entre 0 y 3 puntos. En todos los casos una puntuación de "0" indica facilidad, mientras que una de 3 indica dificultad severa, dentro de su respectiva área. La puntuación de las siete áreas se suma para dar una puntuación global, que oscila entre 0 y 21 puntos. "0" indica facilidad para dormir y "21" dificultad severa en todas las áreas. Según Buysse et al., una puntuación total (PT) de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que la tienen mala: una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores.

-La escala de ansiedad y depresión de Goldberg (Goldberg, 1979) no sólo orienta el diagnóstico hacia ansiedad o depresión (o ambas), sino que discrimina entre ellos e indica su intensidad. El cuestionario tiene 18 preguntas y se evalúa la presencia de sintomatología en las dos últimas semanas. Contiene una subescala de ansiedad (preguntas 1-9) y subescala de depresión (preguntas 10-18).

Los puntos de corte se sitúan en 4 o más para la subescala de ansiedad y en 2 o más en la de depresión, con puntuaciones tanto más altas cuanto más severo sea el problema (máximo 9 en cada una).

#### 4.4. Variables.

##### a) Variables de eficacia:

La **variable de resultado principal** será pasar a tener una puntuación en la Escala PSQI menor o igual a 5.

Las **variables de resultado secundarias** serán:

Disminución de la puntuación en la Escala PSQI pero sin llegar a ser menor o igual a 5.

Número de componentes de la Escala PSQI que mejoran respecto a la puntuación en la visita basal.

Mejorar la latencia del sueño.

**b) Variable de seguridad:** se define efecto adverso como cualquier evento clínico que aparece en algún participante que haya tomado al menos una dosis del tratamiento farmacológico del estudio y que no necesariamente tenga que tener una relación causal con este tratamiento. Se registrarán los efectos adversos en todas las visitas de seguimiento realizadas y se clasificarán por su intensidad en leve, moderada, grave.

##### c) Variables del estudio:

1. Edad: variable cuantitativa discreta medida en años.
2. Sexo. Hombre/mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.
3. Estado civil: casado/pareja de hecho/vive en pareja, separado/divorciado, soltero, viudo y otros. Variable cualitativa nominal.
4. Nivel de estudios: sin estudios, incompletos, primarios, secundarios, universitario medio y universitario superior. Variable cualitativa nominal.

5. Situación laboral: trabaja, parado, estudia, jubilado, hogar, invalidez y otros. Variable cualitativa nominal.
6. Actividad física habitual: Ordinal, dividido en tres niveles: sedentarios, ejercicio moderado (<3 días por semana) y ejercicio habitual (> de 3 días a la semana).
7. Nivel de ingresos mensuales: Ordinal. <500€, 500 a 1000€, 1001 a 1500€, 1501 a 2000€, 2001 a 2500€ y >2500€. Variable cualitativa ordinal.
8. Fumador: sí/no. Variable cualitativa nominal dicotómica. Si contesta que sí, indique número de cigarrillos. Variable cuantitativa discreta.
9. Cantidad de alcohol consumido: a la semana en unidades de alcohol. (Nunca/1 a 2 veces a la semana/3 a más veces a la semana/4 a más veces a la semana). Variable cualitativa nominal policotómica.
10. Cantidad de excitantes consumidos al día: café, té, refrescos con cafeína, otros. (1 o 2/3 o 4/5 o 6). Variable cualitativa nominal policotómica.
11. Presencia de otras enfermedades más prevalentes: HTA, DM, EPOC, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, etc. y tratamientos que lleven que puedan tener relación con la calidad del sueño. Variable cualitativa nominal.
12. Presencia de efectos adversos: ninguno/leve/moderado. Variable cualitativa ordinal. Si existe efecto adverso, ¿qué grado de relación tiene con el tratamiento del estudio? (no relacionado/improbable/probable/definitiva). Variable cualitativa ordinal.
13. Calidad del sueño medida con el PSQI. Variable cuantitativa discreta.
14. Presencia de ansiedad y/o depresión medida con la escala de Goldberg: sí/no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
15. Intensidad de ansiedad y/o depresión medida con la escala de Goldberg. Variable cuantitativa discreta.

#### **4.5. Descripción de la intervención.**

Los pacientes serán aleatorizados mediante números aleatorios simples a uno de los dos tratamientos.

Primero se procederá a la explicación de las medidas higiénico-dietéticas para mejorar el sueño mediante una intervención breve. Consistirá en instrucciones sobre medidas de control de estímulos, higiene del sueño y técnicas de

relajación y respiración con distracción cognitiva o imaginación guiada. Esta intervención ya ha sido utilizada en otro estudio (Gancedo-García, A et al. 2014) y está basada en estudios que muestran evidencia de buenos resultados clínicos (Su contenido se especifica en el Anexo 4)

Posteriormente, sometería a tratamiento farmacológico durante un mes a los dos grupos:

Un grupo recibirá melatonina 2 mg:

Formulación farmacéutica: comprimido de liberación prolongada. Comprimidos biconvexos, redondos, de color blanco o blanquecino.

Dosis: La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día, 1 ó 2 horas antes de acostarse, y después de haber ingerido algún alimento.

Forma de administración: vía oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con el fin de mantener las propiedades de liberación prolongada. No se deben triturar ni masticar los comprimidos para facilitar la deglución.

Duración del tratamiento: la pauta de 2 mg diarios puede mantenerse durante trece semanas como máximo.

Mecanismo de valoración del cumplimiento: utilizaría una pregunta directa, ¿ha tomado todos los días la medicación?: Si/No

El otro grupo una benzodiazepina: lorazepam 1mg:

Formulación farmacéutica: Comprimido. Comprimidos de color blanco, cilíndricos, biconvexos, ranurados. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Dosis e intervalo en el insomnio: el tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada, 1 mg en dosis única al acostarse, aumentándola paulatinamente hasta conseguir la dosis eficaz. No debe excederse la dosis máxima.

Forma de administración: vía oral.

Duración del tratamiento: en el insomnio la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, pudiendo variar desde unos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas, si se incluye la retirada gradual del medicamento.

Mecanismo de valoración del cumplimiento: utilizaría una pregunta directa, ¿ha tomado todos los días la medicación?: Si/No



Para facilitar el enmascaramiento desde el Servicio de Farmacia se introducirá los tratamientos en envases de color negro, impidiendo de esta manera que el investigador pudiera reconocer qué tipo de tratamiento contenga y se sellarán antes de ser enviados al centro de salud. Cada tratamiento se etiquetará con un número de estudio y un único número de identificación y será asignado de forma consecutiva a los pacientes en un orden secuencial.

#### **4.6. Descripción del seguimiento.**

- Visita 1ª (basal): comprobar si cumplen los criterios de inclusión y exclusión, presentación del estudio, entrega de hoja informativa y consentimiento informado, recogida de información en el Cuaderno de Recogida de datos (CDR) incluyendo el PSQI, Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg, peso y talla, aleatorización y entrega de tratamiento, con el número de comprimidos hasta la próxima visita de seguimiento.

- Visitas 2ª y 3ª de seguimiento a los 7 y 14 días respectivamente: valoración del tiempo de latencia del sueño y valoración subjetiva de la calidad del sueño, para ambos casos se utilizará las preguntas 2 y 6 del PSQI referida a los últimos 7 días. Peso y talla. Se administra medicación hasta siguiente visita (2ª visita y hasta el final en la 3ª). Valoración de los efectos adversos y la adherencia al tratamiento (mediante una pregunta directa ¿ha tomado todos los días la medicación? Sí/No).

- Visita 4ª de seguimiento a los 28 días: valoración del PSQI, Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg, peso y talla y valoración de los efectos adversos y la adherencia al tratamiento.

#### **4.7. Estrategia de análisis estadístico.**

Para el análisis de los resultados se constituirá una base de datos, en el programa Excel, a partir de la información que se volcará de los cuadernos de recogida de datos.

Se efectuará un análisis estadístico por intención de tratar, es decir, con la inclusión de todos los casos aleatorizados y manteniéndolos en el grupo al que se los asignó (independientemente de que completaran o no el período de tratamiento y/o seguimiento).

Se realizará primero un análisis descriptivo de cada grupo por separado de las diferentes variables según su naturaleza cualitativa (utilizando frecuencias absolutas y relativas, expresadas como porcentajes) o cuantitativa (medidas de tendencia central, como media o mediana, y de dispersión como desviación estándar).

Para el análisis de comparación de variables resultado de ambos grupos se utilizará como prueba de hipótesis, para demostrar que la diferencia es “significativa estadísticamente” ( $p < 0,05$ ): el test de chi-cuadrado para variables cualitativas y t de Student para variables cuantitativas.

Los análisis se llevarán a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 23.0.

Se evaluará la relevancia clínica que se determinará por las diferencias de magnitud en el resultado obtenido con el tratamiento. Se calculará:

Reducción del riesgo absoluto (RRA): expresa el beneficio del grupo de intervención (melatonina) con respecto al control (lorazepam).

Reducción del riesgo relativo (RRR): reducción porcentual del riesgo obtenida con el tratamiento activo con respecto al convencional. Si  $> 50\%$ : clínicamente relevante.

Número de pacientes a tratar (NNT): número de pacientes que necesitamos tratar para prevenir una complicación de la enfermedad.

#### **4.8. Estrategia de búsqueda.**

Procedemos a la búsqueda de artículos y revistas de interés, así como diversas publicaciones científicas en bases de datos internacionales. En primer lugar se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed utilizando los términos Mesh: insomnia, melatonin, sleep, sleep quality, benzodiazepine. Para realizar la búsqueda se utilizaron una combinación de estos términos. También se utilizaron bases de datos como Scielo, Ibecs, EMBASE, Biblioteca Virtual en Salud, Cochrane plus, Cuiden, Dialnet y otros recursos disponibles en internet como Google académico.

#### **5. CALENDARIO PREVISTO PARA EL ESTUDIO.**

Se muestra en forma de cronograma adjunto en anexo 6.

## **6. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS.**

Pérdidas pre-randomización: aquellos que cumpliendo todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión no son incluidos en el ensayo por no dar su consentimiento informado, por no haber asistido a nuestra consulta ya que hacen uso de la sanidad privada y/o no vienen al centro de salud y/o no quieren participar.

Pérdidas post-randomización: aquellos pacientes que abandonan o son retirados del estudio una vez que se les ha sido asignado un tratamiento.

Abandono (Dropout): paciente que incluimos en el ensayo clínico y no quiere o no puede continuar en el estudio ni el seguimiento. Este paciente no puede ser sustituido o reemplazado en los ensayos clínicos controlados y randomizados.

Retirada (Withdrawal): Paciente que es obligado a abandonar el estudio por la presentación o aparición de determinadas circunstancias especificadas en el protocolo (p. ej. aparición de nuevos criterios de exclusión, reacciones adversas graves, etc.), pero que es factible su seguimiento. Este paciente no puede ser sustituido o reemplazado en los ensayos clínicos controlados y randomizados.

Los posibles sesgos serían los siguientes:

-Sesgo del observador (sesgo de determinación o sesgo de detección) se produce cuando las acciones de un investigador influyen en los resultados de un ensayo. La técnica de diseño más importante para evitar el sesgo del observador en los ensayos clínicos es el cegamiento.

-Sesgo de información: se produce cuando, de forma sistemática, medimos de forma errónea o diferente en los dos grupos. Debido a que el ensayo clínico es a doble ciego, el cegamiento de los dos grupos de tratamiento permite minimizar este sesgo y posibilita la comparabilidad de información.

-Sesgo de género: al tratarse de un muestreo aleatorio simple, ya que podríamos tener una muestra de pacientes de sexo femenino de un 80% y de sexo masculino un 20%, por ejemplo.

## **7. PROBLEMAS ÉTICOS.**

En primer lugar, se deberá contar con el permiso de la dirección de los departamentos de salud. Para ello se realizará un escrito, exponiendo el deseo de realizar nuestro estudio, el objetivo y los métodos.

Se pedirá la aprobación del estudio por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del área II de Cartagena (Murcia).

Cada participante en la investigación conocerá los objetivos, métodos, beneficios, riesgos e incomodidades del estudio de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica y con el Título III de la ley de salud de Aragón del 15 de Abril de 2002.

Tras proporcionar la información necesaria mediante una hoja informativa (Anexo 4), cada participante deberá firmar el consentimiento informado (Anexo 5) según se recoge en la Ley General de Sanidad del 25 de abril de 1986 y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal de mayo de 2018 para poder participar en el estudio. Sin el cual no podrá ser incluido en el estudio aunque cumpla los criterios de inclusión previamente nombrados.

Todas las partes implicadas en el estudio tendrán, en el tratamiento de datos, la garantía de total confidencialidad, obteniendo una estricta intimidad personal y familiar.

## **8. PLAN DE EJECUCIÓN.**

El estudio de investigación se ejecutará según el plan descrito en el apartado diseño y método (método de recogida de datos).

## **9. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.**

El estudio estará confeccionado por un investigador principal que con ayuda de médicos de los otros cupos y enfermería llevarán a cabo la recogida de datos, implementación de tratamiento (a doble ciego), cuestionarios y realizar el seguimiento de los pacientes y la respuesta al tratamiento administrado.

Como instalaciones usaremos la consulta del centro de salud de Atención Primaria.

## **10. PRESUPUESTO.**

<b>Concepto</b>	<b>€</b>
Material oficina: folios DIN- A4 2000, bolígrafos 20, grapadora y grapas, ordenador, impresora y consumibles.	800 €

Paquete estadístico SPSS 23.0	1000 €
Gastos telefónicos 2000 (min)	120 €
Publicaciones + gastos de traducción	3000 €
Asistencia a Congresos/Jornadas	2000 €
Análisis estadístico	1000 €
Seguro ensayo clínico	200 €
TOTAL	8120 €

## 11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *SleepMed Rev.* 2017 Aug;34:10-22. [\[Resumen\]](#)
2. Bonnet MH, Arand, DL. We are chronically sleep deprived. 1995 Dec; 18(10):908-11.
3. Buysse DJ, Reynolds III CHF, Monk TH, Berman SR, Kufper DJ. The Pittsburgh SleepQualityIndex: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
4. Buysse, J. Insomnia. 2013 Feb 20; 309(7):706-16.
5. Ficha técnica de Circadin 2 mg comprimidos de liberación prolongada. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [\[Texto Completo\]](#)
6. Gancedo-García, A. et al. Efectividad de una intervención educativa breve en pacientes con insomnio en atención primaria. *Aten Primaria.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.01.007>
7. Garjón Parra J. Melatonina para los trastornos del sueño. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.* Ene-Mar 2014 Volumen 22, Nº1. [\[TextoCompleto\]](#)
8. Goldberg, D. P.; Hillier, V. F.: A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine* 1979; 9(1):139–45
9. Grewal RG, Doghramji K. Epidemiology Of Insomnia. *Clinical Handbook of Insomnia.* Current Clinical Neurology.Oct 2016 12; 13-25.

10. Lindblad AJ, Allan GM. Melatonin For Sleep: Exhausted By Other Options? Alberta College of Family Physicians. September 02, 2014. [\[TextoCompleto\]](#)
11. Macías FJ, Royuela RA. La versión española del Índice de calidad del sueño de Pittsburgh. Informaciones Psiquiátricas 1996; 146: 465-72.
12. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016 Jul 19; 165(2):125-33. [\[Resumen\]](#) [\[TextoCompleto\]](#)
13. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, DolencGroselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European Guideline For The diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017 Dec; 26(6):675-700. [\[Resumen\]](#) [\[TextoCompleto\]](#)
14. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Feb 15; 13(2):307-349. [Medline]
15. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, Khawaja IS, Diem S, Koffel E, Ouellette J, Butler M, Kane RL. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016 Jul 19; 165(2):103-13. [\[Resumen\]](#) [\[TextoCompleto\]](#)
16. Winkelmann JW. Insomnia Disorder. N Engl J Med. 2015 Oct 8; 373(15):1437-44. [Medline]

## 12. ANEXOS.

### ANEXO 1. Escala de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) en su versión en español.

#### PSQI<sup>2003,2017</sup>: Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh

**INSTRUCCIONES:** Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus respuestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

**1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?**

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: \_\_\_\_\_

**2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por las noches?**

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: \_\_\_\_\_

**3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?**

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: \_\_\_\_\_

**4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuviste acostado)**

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: \_\_\_\_\_

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

**5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de...?**

**(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:**

No me ha ocurrido durante 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 en mitad de la noche o de madrugada:**

No me ha ocurrido durante 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 ir al baño:**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(d) no poder respirar adecuadamente:**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(e) tos o ronquidos:**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(f) sensación de frío:**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(g) sensación de calor:**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(h) pesadillas**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(i) sentir dolor**

- No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(j) otra causa(s), describir:** \_\_\_\_\_

**¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?**

- No me ha ocurrido durante 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 calificarías, en general, la calidad de tu sueño?**

- Muy buena  
 Bastante buena  
 Bastante mala  
 Muy mala

**7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?**

- No me ha ocurrido durante 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, ¿con que frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?**

- No me ha ocurrido durante 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, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?**

- No ha resultado problemático en absoluto  
 Sólo ligeramente problemático  
 Moderadamente problemático  
 Muy problemático

**10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?**

- No tengo pareja ni compañero/a de habitación  
 Si tengo pero duerme en otra habitación  
 Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama  
 Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

**(a) ronquido fuertes**

- No me ha ocurrido durante 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) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía**

- No me ha ocurrido durante 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) temblor o sacudidas de las piernas mientras dormía**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(d) episodios de desorientación o confusión durante el sueño**

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

**(e) otro tipo de trastorno mientras dormía, por favor descríbelo:** \_\_\_\_\_

No me ha ocurrido durante el último mes     Menos de una vez a la semana     Una o dos veces a la semana     Tres o más veces a la semana

Interpretación: Las 4 primeras preguntas se contestan de forma concreta. Las restantes se contestan mediante una escala con 4 grados. Al ser corregido sólo se valoran las 18 primeras preguntas, que son las que debe contestar el propio sujeto (las 5 últimas las debería contestar el compañero de cama). De la puntuación se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de otros tantos componentes de la calidad de sueño: calidad subjetiva, latencia de sueño, duración de sueño, "eficiencia de sueño", perturbaciones de sueño (frecuencia de alteraciones como tos, ronquidos, calor, frío...), uso de medicación hipnótica, disfunción diurna (facilidad para dormirse realizando alguna actividad como cansancio). Cada componente recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3. Una puntuación 0 indica que no existen problemas a ese respecto, mientras que si es de 3 señala graves problemas a ese nivel. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total (PT), que puede ir de 0-21. Según Buysse y cols., una PT de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que la tienen mala: una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores.

## ANEXO 2. Escala de Depresión y Ansiedad de Goldberg (EADG).

### ESCALA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD DE GOLDBERG

Escala de ansiedad y depresión de Goldberg.  
Escala E.A.D.G. (GOLDBERG y cols., 1998,  
versión española GZEMPP, 1993)

#### SUBESCALA DE ANSIEDAD

1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?
3. ¿Se ha sentido muy irritable?
4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse? (Si hay 2 o mas respuestas afirmativas, continuar preguntando)
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?
7. ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?

TOTAL ANSIEDAD: > 4

#### SUBESCALA DE DEPRESIÓN

1. ¿Se ha sentido con poca energía?
2. ¿Ha perdido usted su interés por las cosas?
3. ¿Ha perdido la confianza en si mismo?
4. ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas? (Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
8. ¿Se ha sentido usted entenebrecido?
9. ¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

TOTAL DEPRESIÓN: > 3

La subescala de ansiedad, detecta el 73% de los casos de ansiedad y la de depresión el 82% con los puntos de corte que se indican.

A

26

<b>SUBESCALA DE ANSIEDAD</b>	
10.	¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
11.	¿Ha estado muy preocupado por algo?
12.	¿Se ha sentido muy irritable?
13.	¿Ha tenido dificultad para relajarse? (Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)
14.	¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
15.	¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?
16.	¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)
17.	¿Ha estado preocupado por su salud?
18.	¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?
<b>TOTAL ANSIEDAD: &gt; 4</b> <input type="text"/>	
<b>SUBESCALA DE DEPRESIÓN</b>	
10.	¿Se ha sentido con poca energía
11.	¿Ha perdido usted su interés por las cosas?
12.	¿Ha perdido la confianza en sí mismo?
13.	¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas? (Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)
14.	¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
15.	¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)
16.	¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
17.	¿Se ha sentido usted entenebrecido?
18.	¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?
<b>TOTAL DEPRESIÓN: &gt; 3</b> <input type="text"/>	
La subescala de ansiedad, detecta el 73% de los casos de ansiedad y la de depresión el 82% con los puntos de corte que se indican.	

### ANEXO 3. Terapias no farmacológicas utilizadas en el estudio “Efectividad de una intervención educativa breve en pacientes con insomnio en Atención Primaria”.

Tabla 1 Terapias no farmacológicas utilizadas en el estudio

Intervención	Técnica específica
Control de estímulos	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Acostarse solo cuando se tiene sueño</li> <li>-Usar la cama y el dormitorio solo para dormir y para la actividad sexual</li> <li>-No leer, ver la televisión, hablar por teléfono, preocuparse o planificar acciones futuras en la habitación</li> <li>-Levantarse e ir a otra habitación siempre que no sea posible quedarse dormido en 30 min</li> <li>-Regresar a la cama cuando se tenga sueño</li> <li>-Repetir este paso tantas veces como sea necesario durante la noche</li> <li>-Levantarse por la mañana siempre a la misma hora, independientemente de lo que se haya dormido</li> </ul>
Educación en higiene del sueño	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Acostarse solo cuando se tiene sueño</li> <li>-Levantarse a la misma hora todos los días, incluyendo fines de semana</li> <li>-No dormir siestas</li> <li>-Mantener la habitación confortable, silenciosa, a oscuras, temperatura adecuada, calidad de la almohada, colchón y pijama</li> <li>-Utilizar rutinas a la hora de dormir</li> <li>-Evite tener el reloj en la habitación o en un lugar visible</li> <li>-Hacer ejercicio con regularidad por lo menos 6h antes de acostarse</li> <li>-Evitar estimulantes (cafeína, nicotina) por lo menos 4-6h antes de acostarse</li> <li>-Limitar el consumo de alcohol por lo menos las 2 h previas a acostarse</li> </ul>
Técnicas de respiración y relajación con distracción cognitiva o imaginación guiada	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Técnica específica guiada verbalmente ayudando al paciente a imaginar situaciones vividas que contengan un recuerdo agradable mientras se ejercita la respiración pausada y la relajación muscular progresiva</li> </ul>

**Tomado de: Gancedo-García, A et al. 2014)**

#### **ANEXO 4. Hoja de información para el paciente.**

Estudio sobre el uso de la melatonina en los trastornos primarios del sueño (insomnio de conciliación y de mantenimiento) y su eficacia con respecto al uso de benzodiazepinas, ambos sometidos a medidas higiénico-dietéticas.

Promotor o investigador:

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre un estudio de investigación al que se la invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Atención Primaria y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que Usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar de decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento

La utilidad del estudio se basa fundamentalmente en la importancia que tiene para Atención Primaria conocer las herramientas al alcance de nuestra mano para el manejo de una patología tan prevalente como es el insomnio primario, que lleva consigo importante comorbilidad tanto física como psicológica. Como bien sabemos, cada día disponemos de mayor número de alternativas al tratamiento habitual de este trastorno del sueño. Nuestro propósito fundamental es conseguir mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes consiguiendo el mayor beneficio posible minimizando a su vez riesgos evitables. La melatonina, respecto a las benzodiazepinas, no se

asocia con dependencia, tolerancia, insomnio de rebote o síntomas de abstinencia. Y tiene menos reacciones adversas en general y especialmente en lo que se refiere a la esfera neurológica y psicológica.

Para ello, queremos probar cuál de estas dos estrategias es más beneficiosa para los pacientes con insomnio. Verá que se le hace entrega de un recipiente con comprimidos en cada visita, pero ni el médico ni Usted sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir. Usted tiene la misma probabilidad de recibir cualquiera de los dos tratamientos; en cualquier caso, éste debe tomarse antes de dormir.

Para llevar a cabo el estudio se le citará para una primera visita o visita basal y luego para tres visitas de seguimiento (a los 7 días, a los 14 días y a los 28 días). En cada una de las visitas se le pasará una encuesta y se le pesará y tallará. En cualquiera de las visitas de seguimiento Ud. deberá notificar a su médico cualquier problema que Ud. haya presentado con la medicación que se le ha dado; de todas formas la probabilidad de efectos adversos con esta medicación es mínimo puesto que se trata de una medicación ampliamente prescrita por los médicos en nuestro país y se hallan comercializados en España desde hace varios años. Aunque el objetivo de este estudio es el de observar si alguno de estos dos tratamientos activos es más eficaz, puede ser que Ud. no presente ningún beneficio adicional con su participación en este estudio porque el tratamiento no le beneficie en su caso en particular.

El promotor o investigador del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica de mayo de 2018 de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y

cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio podrá relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, CIP, etc. En el caso de se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a la información personal quedará restringido al médico del estudio, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor o investigador del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor o investigador del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá a Ud. ningún gasto. Además, no tiene que pagar la medicación que se le entrega en el recipiente en la consulta.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si Usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir que se borren sus datos anteriores. También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque se consideren que no está cumpliendo con los procedimientos

establecidos. En cualquiera de los casos, Usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

**ANEXO 5. Modelo de consentimiento informado escrito.**

Yo,.....(nombre y apellidos) He leído la hoja de información que se me ha entregado He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He sido informado por: ..... (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarse del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones.
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Fecha

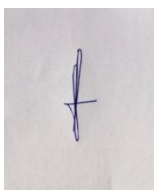
Firma del paciente

## ANEXO 6. Cronograma

CRONOGRAMA	
<p><b>1.Observación del problema:</b> Un mes antes de iniciar el proyecto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Brainstorming y elección del tema.</li> <li>-Búsqueda bibliográfica relacionada.</li> <li>-Análisis e interpretación de datos.</li> <li>-Iniciativa del proyecto.</li> </ul>
<p><b>2.Preparación del proyecto de investigación:</b> Del 1 al 30 de septiembre de 2018:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Preparación del proyecto de investigación.</li> <li>-Búsqueda y solicitud de permisos y recursos.</li> <li>-Puesta en marcha del proyecto de investigación.</li> <li>-Reclutamiento de pacientes.</li> <li>-Recogida de datos según se explica en el apartado de metodología.</li> <li>-Contacto telefónico con los pacientes.</li> <li>-Consentimiento informado.</li> </ul>
<p><b>3.Proyecto de investigación:</b> Del 1 al 28 de octubre de 2018</p>	<p><b>-1ª visita en consulta:</b> intervención educativa. Cuestionarios previamente a inicio del tratamiento. Inicio de tratamiento.</p> <p><b>-2ª visita de seguimiento a los 7 días del inicio del tratamiento y 3ª visita a los 14 días.</b> PSQI (preguntas 2 y 6). Peso y talla. En la 2ª visita se administra medicación hasta la próxima visita y en la 3ª hasta el final. Efectos adversos y adherencia al tratamiento.</p> <p><b>-4ª visita de seguimiento a los 28 días:</b> valoración del PSQI, peso y talla y valoración de los efectos adversos y la adherencia al tratamiento.</p>
<p><b>3.Estudio de investigación:</b> Del 29 de octubre de 2018 al 1 de enero de 2019</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Análisis estadístico, estudio de resultados y elaboración de conclusiones. Redactaremos el final del trabajo.</li> <li>-Evaluación de los resultados.</li> </ul>

**5.-FIRMADO.-**

**Sgt/Fdo: Lilián Tomás Ortiz**

A small, square image showing a handwritten signature in blue ink on a light-colored background. The signature is a stylized, cursive representation of the name 'Lilián Tomás Ortiz'.