

USO DE LA MELATONINA EN EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

Autor: **M^a Asunción Martínez Serrano**

Tutor: Ricardo Nalda Molina

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Febrero 2025

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	3
Glosario de Abreviaturas	4
Introducción	5
Trastorno del Espectro Autista.....	5
Trastornos del sueño (insomnio).....	6
Melatonina.....	16
Hipótesis	19
Objetivos	19
Materiales y métodos	20
Resultados	21
Discusión	23
Conclusión	38
Bibliografía	39

RESUMEN

Un sueño de mala calidad influye de manera negativa en la memoria, conducta, atención y funciones del desarrollo y maduración cerebral. Los pacientes con trastornos del neurodesarrollo como son las personas con TEA normalmente tienen más dificultad para iniciar el sueño, así como en su mantenimiento y, además, tienen mayor número de despertares nocturnos que una persona neurotípica. Por tanto, es conveniente tener en cuenta el equilibrio de los ciclos vigilia-sueño que regula, así como los estímulos externos del ambiente que reciben, para una mejor calidad de vida tanto en los niños/adolescentes como en sus cuidadores.

Una buena higiene del sueño, junto a la terapia cognitiva-conductual, son medidas no farmacológicas que deben instaurarse al principio del tratamiento; sin embargo, en ocasiones no es suficiente y se recurre a la administración de melatonina de liberación prolongada para optimizar la respuesta.

Palabras clave: Insomnio, Melatonina, Trastorno del Espectro Autista, TEA.

ABSTRACT

Sleep problems have a negative impact on memory, attention, behavior, developmental functions and brain maturation. In Autism Spectrum Disorder (ASD) patients usually have more difficulties in sleep latency and a greater number of awakenings than a neurotypical patient, so it is recommended a good balance on sleep-wake cycles and the external stimuli to improve life quality in children and adolescents with ASD and caregivers (as it has an impact on them too).

Good sleep hygiene along with cognitive behavioral therapy are non-pharmacological measures that should be worked on; however, in some of the ASD patients not enough and treatment with prolonged-release melatonin is used to optimize the response.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, ASD, insomnia, sleep problems and melatonin.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

TEA: trastornos del espectro autista

TDHA: trastorno de déficit de atención e hiperactividad

SMS: Síndrome Smith-Magenis

NREM: Non-rapid eye movement.

REM: rapid eye movement.

NSQ: núcleo supraquiasmático.

CLOCK: circadian locomotor output cycles kaput

BMAL1: brain and muscle Aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein-1.

PER: gen periodo.

CRY: gen criptocromo.

REV-ERB α (NR1D1), REV-ERB β : receptor nuclear subfamily 1 group D member 1.

ROR α , ROR β and ROR γ : Retinoic Acid-related orphan receptor.

ARNp: ARN polimerasa.

D: dosis

ARNm: ARN mensajero.

Cmax: concentración máxima.

t_{1/2}: tiempo de vida media

ASMT: acetilserotonina-O-metiltransferasa

PedPRM: pediatric prolonged-release melatonin (melatonina pediátrica de liberación prolongada).

TST: *total sleep time* (tiempo total de sueño) (minutos)

LS: *Sleep latency* (latencia del sueño) (minutos)

SND: Sleep and Nap Diary (Agenda diaria del sueño)

LSE: *Longest sleep episode* (episodio más largo de sueño)

CSDI: *Composite Sleep Disturbance Index* (índice compuesto de trastornos del sueño)

Mg: miligramos

INTRODUCCIÓN

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾, el Trastorno del Espectro Autista (TEA) se define como: “Grupo de afecciones diversas de neurodesarrollo caracterizadas por algún grado de dificultad en la interacción social y la comunicación; además, también puede haber patrones atípicos de actividad y comportamiento”.

Se denomina espectro ⁽²⁾ puesto que hay diferentes niveles y grados según la gravedad, y se recurre a la clasificación DSM-5 (Manual de Diagnóstico de Trastornos Mentales) para su diagnóstico, que incluye dentro del espectro autista los siguientes trastornos: Autismo, Asperger, PDD-NOS (trastorno del desarrollo no generalizado) y el trastorno desintegrativo infantil.

Existen signos ⁽²⁾ característicos del TEA como: conductas repetitivas, molestarse por cambios en las rutinas, problemas de adaptación del comportamiento o sensibilidad a estímulos externos, entre otros.

PREVALENCIA ⁽³⁾

La prevalencia según la Organización Mundial de la Salud (OMS) está en torno al 0,76% de personas en todo el mundo que padecen autismo, donde un 16% pertenecen a la población pediátrica mundial. Además, en los últimos años ha aumentado su prevalencia debido a que los profesionales de la salud especializados en el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo han mejorado las técnicas de detección y diagnóstico, así como la regulación del proceso.

FACTORES DE RIESGO ^(3,4)

Los factores de riesgo todavía no han sido establecidos de una manera cierta y clara, pero si ha sido estudiada y demostrada la importante influencia genética, que se basa en: mutaciones genéticas simples (síndrome de Rett y X frágil), variaciones en el número de copias (deleciones y duplicaciones), factores de riesgo poligénicos (acumulación de *novo* de variaciones simples de un

nucleótido) y la teoría de los gametos viejos (aumenta la probabilidad de aparición de mutaciones).

Por otro lado, están los factores ambientales (o no genéticos) que pueden ejercer influencia: edad avanzada de los progenitores, preeclampsia, prematuridad, factores perinatales, bajo peso al nacer o la vivencia de eventos traumáticos.

Puede haber comorbilidades ⁽⁴⁾, diferenciadas en:

- *Comorbilidades psiquiátricas*: TDHA (más frecuente), discapacidad intelectual, TOC, ansiedad, depresión o trastornos de la conducta alimentaria.
- *Comorbilidades no psiquiátricas*: alteraciones en las vías de comunicación y presencia de menor tamaño cerebral, obesidad/sobrepeso, problemas gastrointestinales y trastornos del sueño.

RELACIÓN ENTRE EL TEA Y EL INSOMNIO ^(5,6,7)

Aproximadamente entre el 60-80% de personas diagnosticadas con TEA padece insomnio. Aunque todavía no es seguro completamente, sí se ha visto relacionado con un desequilibrio en el ritmo circadiano y los genes reloj que lo regulan, en la producción y segregación de neurotransmisores y un déficit crónico del enzima acetilserotonina-O-metiltransferasa (ASMT) que favorece el paso de serotonina a melatonina: por lo que se vincula el insomnio en TEA con una disfunción genética del enzima ASMT y del CYP1A2 en el hígado.

Los problemas de sueño pueden ser: dificultad para conciliar el sueño (SL), mayor número de despertares nocturnos (NOA) y una disminución del tiempo total de sueño (TST), en comparación a personas neurotípicas.

TRASTORNOS DEL SUEÑO: INSOMNIO

El sueño ⁽⁸⁾ es un proceso biológico, regulado por los ritmos circadianos y los ciclos vigilia-sueño, que forma parte de nuestro día a día para poder desarrollarnos en plenas facultades. Un déficit de este puede ocasionar problemas tanto en el desarrollo físico como en el aprendizaje y conducta.

Se considera que el sueño es un estado de inconsciencia reversible que es necesario para un correcto funcionamiento de nuestro organismo.

Los ritmos circadianos ⁽⁸⁾ son los ciclos biológicos encargados de regular el sueño. Estos suelen durar aproximadamente 24 horas y tienen como objetivo mantener un equilibrio fisiológico como por ejemplo del ciclo luz-oscuridad y vigilia-sueño; se relaciona con la producción de melatonina endógena en la glándula pineal, con los genes reloj en el hipotálamo y con el inicio de la fase del sueño.

FASES DEL SUEÑO ⁽⁹⁾

El sueño está compuesto por dos fases: fase NO-REM y fase REM las cuales se alternan a lo largo de la noche generando unos ciclos que suelen durar aproximadamente entre 40 y 80 minutos (según la edad del individuo).

La fase *No-REM (NREM)* a su vez se diferencia en cuatro etapas: N1, es la fase más corta, considerada una etapa de transición de vigilia al sueño (dura unos 10 minutos); N2, es una etapa de sueño ligera y en ella aparecen los llamados “husos del sueño” en mayores de 3 meses; N3, es considerada una etapa de transición al sueño profundo; por último, N4 es la etapa de sueño profundo.

La fase *REM* o sueño paradójico (N5) es la que relacionamos con los sueños emocionales y una mayor actividad cerebral.

ESTRUCTURAS CEREBRALES QUE PARTICIPAN EN LOS RITMOS CIRCADIANOS

La regulación de los ciclos del sueño, así como la segregación de hormonas y sustancias que participan en ella, ocurre en varias de las estructuras cerebrales, donde cabe destacar:

- *Hipotálamo*: encontramos el *núcleo supraquiasmático (NSQ)* que alberga con el reloj biológico central coordinador de nuestras funciones internas del organismo, así como las células nerviosas y sus genes reloj relacionados con el ciclo luz-oscuridad.
- *Tálamo*: durante la fase NREM está inactivo, pero en la fase REM se reactiva.

- *Glándula pineal*: lugar producción de melatonina endógena, que es la hormona encargada de regular el ritmo circadiano y equilibrar los patrones del sueño.
- *Tronco encefálico*: en él se sintetiza ácido gamma-aminobutírico (GABA) que disminuye la actividad cerebral y está relacionado asimismo con los ciclos sueño-vigilia.

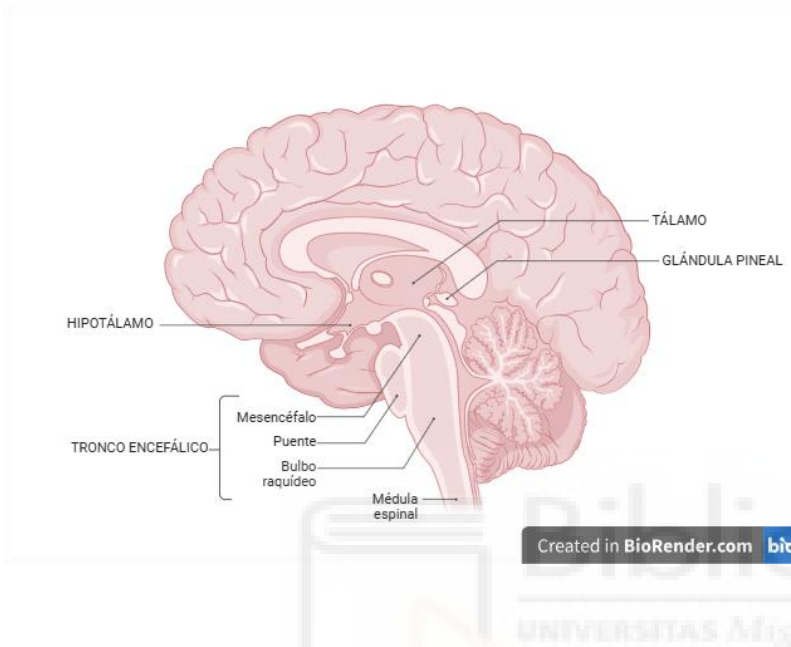


Figura 2: Anatomía del cerebro. Estructuras cerebrales que participan en la regulación del sueño. Created in <https://BioRender.com>

REGULADORES EXTERNOS ⁽⁹⁾

Hay 4 reguladores externos del sueño a los que se conoce como *zeitgeber* (palabra de origen alemán, “*zeit*” – tiempo y “*geber*”-dador, que hace referencia a estímulos externos que influyen en los ciclos del organismo, como puede ser la luz) fundamentales que influyen en la regulación del reloj biológico central de nuestro organismo:

- Luz ambiental: a través de la retina, donde encontramos células fotosensibles que contienen melanopsina en el tracto retinohipotalámico, los cambios de luz exterior llegan en forma de señales al NSQ y se envían mediadores hormonales (la melatonina o cortisol) como mensaje a las diferentes partes del cerebro y órganos periféricos para sincronizar el reloj ambiental con el biológico central.
- Alimentación: Es recomendable acostumbrar al organismo asociar la ingesta de comida a determinadas horas (crononutrición). Por ello, no es aconsejable

tomar alimentos a altas horas de la noche, como por ejemplo alimentos con alto contenido en azúcares o bebidas estimulantes que aportan una cantidad de energía innecesaria a la hora de conciliar el sueño.

- Temperatura: el organismo es capaz de detectar y asociar el contraste de temperaturas entre día/noche, por lo que se debe mantener una temperatura ligeramente más baja durante la noche.
- Actividad física: está desaconsejado la realización de deporte o actividad física de alto rendimiento en la noche (o 2 horas antes de dormir) ya que se libera cortisol en sangre y dificulta la conciliación del sueño.

Por tanto, se considera que hay establecidos cuatro tiempos en la regulación del ritmo circadiano: reloj biológico central, ambiental (luz-oscuridad, temperatura...), social (horarios, actividades...), metabólico (crononutrición y funciones de los órganos periféricos).

GENES “RELOJ” ^(10,11)

Los genes que participan en el ciclo vigilia-sueño son los llamados genes “*reloj*”, localizados y expresados en el material genético de la célula (núcleo) y relacionados con el equilibrio de los ciclos del sueño y la proliferación celular. El ciclo dura aproximadamente 24 horas y ocurre en el SNQ.

Estos genes trabajan en una retroalimentación positiva y negativa que son: los genes *CLOCK* y *BMAL* (*BMAL1*, *BMAL2*) los elementos positivos; los genes *PER* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) y *CRY* (*CRY1*, *CRY2*) los elementos negativos, y en un mecanismo secundario encontramos los genes *REV-ERB α* , *REV-ERB β* , *ROR α* , *ROR β* and *ROR γ* .

- Mecanismo: los genes reloj (*PER* y *CRY*) tienen en su sitio promotor una secuencia conocida como *Caja E*, donde se une el heterodímero *CLOCK/BMAL1* (formado a partir de los genes *CLOCK* y *BMAL1*) que activa la transcripción de los genes *PER* y *CRY*; con la acción de la *ARNp* se obtiene el *ARNm*.

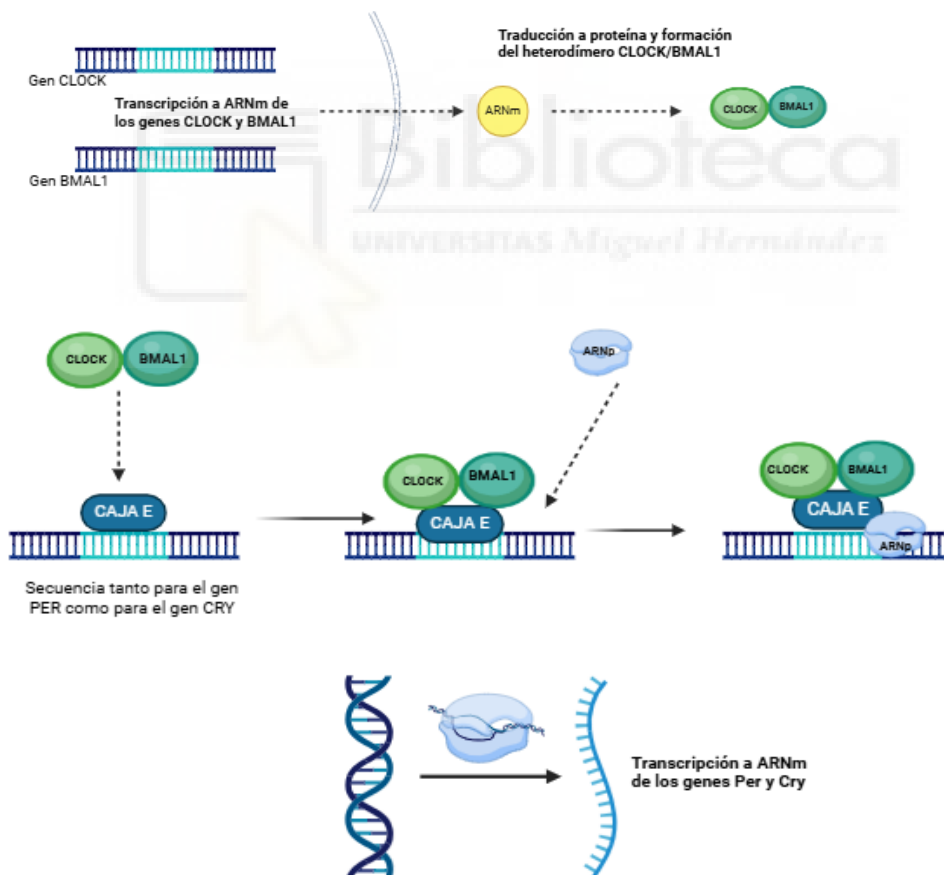
Este *ARNm* sale al citoplasma celular donde se inicia la traducción del *ARNm* a proteína, y forman un heterodímero *PER/CRY* (se da un aumento de la concentración de *PER/CRY*). El heterodímero *PER/CRY* entra de nuevo al

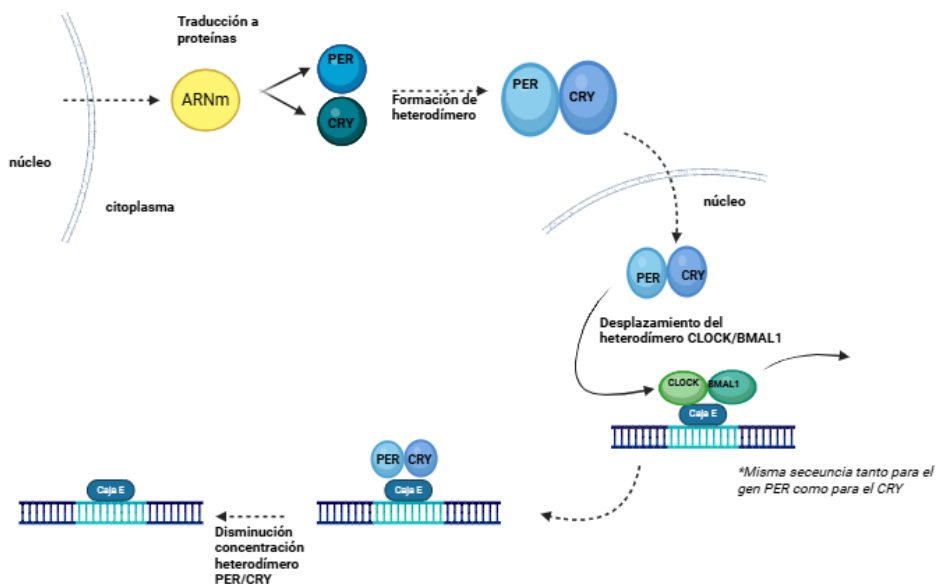
núcleo celular, desplaza al dímero *CLOCK/BMAL1* y se une a la *Caja E* reprimiendo su propia transcripción.

Según comienza a descender la concentración del heterodímero *PER/CRY*, vuelve a estar libre el sitio promotor *Caja E* para una nueva unión con *CLOCK/BMAL1* y comenzar un nuevo ciclo.

Por tanto, *PER/CRY* y *CLOCK/BMAL1* se expresan de manera alterna (antifase).

Por otro lado, *REV-ERB α* , *REV-ERB β* , *ROR α* , *ROR β* and *ROR γ* , participan en un *loop* (bucle) de retroalimentación secundario al mecanismo anterior, y se encarga de la modulación temporal de los genes *CLOCK* y *BMAL1*.





Created in BioRender.com bio

Figura 3: Esquema del mecanismo de genes reloj. Created in <https://BioRender.com>

HORAS DE SUEÑO REQUERIDAS ⁽¹²⁾

Las horas necesarias de sueño dependen de la etapa de crecimiento en la que se encuentre el paciente; en cada una se puede identificar un patrón de sueño y unas horas requeridas que son características de la edad (*Tabla 1*).

EDAD	HORAS DE SUEÑO NECESARIAS
<3 meses	14-17 horas
3 meses – 1 año	12-15 h
1-3 años	11-14 h
3-5 años	10-13 h
6-13 años	9-11 h
Adolescentes (14-17 años)	8-10 h

Tabla 1: horas de sueño necesarias según la edad ⁽¹²⁾

Alteraciones en la regulación de los genes reloj, así como en el número de horas totales de sueño o en alguno de los reguladores externos, está relacionado con la aparición de trastornos del sueño como desfase horario o insomnio.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO ⁽¹²⁾

La clasificación de los trastornos del sueño sigue una guía, llamada *ICSD-3* (internacional), en la que encontramos:

- Insomnio: dificultad para iniciar y/o mantener el sueño o la calidad de este. Se diferencia entre insomnio crónico (duración mayor a 3 meses y aparición de 3 veces a la semana), e insomnio a corto plazo (duración menor a 3 meses).
- Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: apnea obstructiva del sueño (AOS), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- Trastornos centrales de hipersomnolencia: narcolepsia, cataplexia, parálisis del sueño.
- Parasomnias: fase REM (pesadillas, parálisis del sueño), y fase NREM (sonambulismo, terrores nocturnos).
- Trastornos del movimiento: bruxismo, movimientos rítmicos del sueño (MRS), síndrome de piernas inquietas (SPI).

Una vez es identificado el tipo de trastorno del sueño, se requiere de una evaluación lo más completa posible para poder ofrecer un tratamiento adecuado a la edad y tipo de trastorno.

EVALUACION DEL INSOMNIO ^(12,13)

La evaluación del insomnio se basa en una exploración física y la realización de un historial clínico lo más completo posible, en la que se incluyan los datos necesarios como rutinas y actividades, problemas médicos, si hay toma o no de medicamentos...

Como parte de la evaluación se ha de completar una agenda del sueño que se rellena durante unos 15 días aproximadamente y en la que debe constar lo siguiente: hora de acostarse, tiempo despierto en la cama, número de despertares, a qué hora se levanta y la calidad del sueño

DIARIOS DE SUEÑO

DIARIO DEL SUEÑO

Nombre del niño/a _____ Día _____

Fecha de nacimiento _____ Fecha _____

	Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
Hora en que se despertó en la mañana							
Hora y duración de las siestas							
Hora en que lo puso en la cama en la noche							
Hora en que se quedó dormido							
Si hubo problemas ¿qué hizo usted?							
Hora en que el bebé se despertó en la noche							
¿Qué hizo usted?							
Hora en que el bebé se quedó dormido							
Hora en que usted se fue a la cama							




Figura 4: Ejemplo de agenda del sueño ⁽¹³⁾.

La agenda se ha de completar con un cuestionario ^(12,13) o escalas del sueño para ayudar a una completa comprensión del insomnio.

- BISQ (*Brief Infant Sleep Questionnaire*): cuestionario válido entre los 5 y 29 meses de edad. Además, también se incluye la cuestión: ¿hay ronquidos mientras está dormido?
- BEARS (*B= Bedtime issues, E= excessive daytime sleepiness, A= night awakening, R= regularity and duration of sleep, S= snoring*). Es empleado entre los 2-18 años y se divide por rangos de edad.
- SDSC (*Sleep Disturbances Scale for Children*) o *Escala de trastornos del sueño para niños de Bruni*. Se utiliza cuando los cuestionarios anteriores han salido positivos.
- Trastorno Respiratorio durante el insomnio (*PSQ o de Chervin*). Está orientado al paciente que tiene algún tipo de trastorno respiratorio durante el sueño.

Si hay sospecha de apnea obstructiva del sueño (AOS), convulsiones nocturnas, narcolepsia, trastornos resistentes a las medidas higiénicas del sueño y, además,

se observa que las medidas tomadas no son suficientes, se debe derivar a un especialista.

BEARS

BEARS	2- 5 años	6-12 años	13-18 años
1. Problemas para acostarse B ED	- ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de irse a la cama o para quedarse dormido?	- ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de acostarse? (P). - ¿Tienes algún problema a la hora acostarte? (N)	- ¿Tienes algún problema para dormirte a la hora de acostarte? (N)
2. Excesiva somnolencia diurna E DS	- ¿Su hijo parece cansado o somnoliento durante el día? - ¿Todavía duerme siestas?	- ¿Su hijo le cuesta despertarse por las mañanas, parece somnoliento durante el día o duerme siestas? (P) - ¿Te sientes muy cansado? (N).	- ¿Tienes mucho sueño durante el día, en el colegio, mientras conduces? (N)
3. Despertares durante la noche A WAKENINGS	- ¿Su hijo se despierta mucho durante la noche?	- ¿Su hijo parece que se despierte mucho durante la noche? - ¿Sonambulismo o pesadillas? (P) - ¿Te despiertas mucho por la noche? (N) - ¿Tienes problemas para volverte a dormir, cuando te despiertas? (N)	- ¿Te despiertas mucho por la noche? - ¿Tienes problemas para volverte a dormir, cuando te despiertas? (N)
4. Regularidad y duración del sueño R EGULARITY	- ¿Su hijo se va a la cama y se despierta más o menos a la misma hora? - ¿A que hora?	- ¿A que hora se va su hijo a la cama y se despierta los días que hay colegio? - ¿Y los fines de semana? - ¿Vd. piensa que duerme lo suficiente? (P)	- ¿A que hora te vas a la cama los días que hay colegio? - ¿Y los fines de semana? - ¿Cuanto tiempo duermes habitualmente? (N)
5. Ronquidos S NORING	- ¿Su hijo ronca mucho por las noches o tiene dificultad para respirar?	- ¿Su hijo ronca fuerte por las noches o tiene dificultad para respirar? (P)	- ¿Su hijo ronca fuerte por las noches? (P)

(P) preguntas dirigidas a los padres (N) preguntar al niño

Owens JA, Dalzell V. Sleep Med. 2005 Jan;6(1):63-9.

Figura 5: Ejemplo de cuestionario BEARS ⁽¹³⁾

ABORDAJE DEL INSOMNIO

Antes de proponer un tratamiento farmacológico, lo adecuado es aplicar una serie de medidas que ayuden al equilibrio del ciclo del sueño que se ha visto alterado por los factores mencionados anteriormente.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO ^(12,13)

A. MEDIDAS HIGIÉNICAS DEL SUEÑO

Estas medidas son unas pautas establecidas con el objetivo de adaptar una rutina para mejorar la conciliación del sueño. Son la primera línea que ha de instaurarse cuando hablamos de insomnio, con una duración aproximada de 2-3 semanas para que haya una correcta adaptación.

<i>Horario regular de sueño</i> (irse a dormir siempre a la misma hora)
<i>Mantener una rutina previa a irse a la cama</i> (aporta mayor conciliación del sueño)
<i>No realizar actividades estresantes antes de irse a la cama, no realizar ejercicio físico</i> dos horas antes de acostarse
<i>No utilizar dispositivos electrónicos</i> (móvil, televisión) al menos 1 o 2 horas antes de irse a dormir
<i>Ambiente adecuado</i> (temperatura, luz, sonido...)
<i>No consumir sustancias nocivas</i> (alcohol, tabaco u otras que puedan ser perjudiciales) sobre todo en adolescentes
<i>Dieta adecuada</i> (no consumir azúcar, bebidas excitantes o comidas pesadas)

Tabla 2: medidas higiénicas del sueño ⁽¹²⁾

B. TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL ^(12,13)

La terapia cognitivo-conductual se recomienda realizar al infante/adolescente con el objetivo de modificar los patrones del sueño, así como las asociaciones erróneas que pueda haber en relación con el acto de irse a dormir o conciliar el sueño.

Se suelen aplicar terapias de control de estímulos o técnicas de relajación. Además, también puede incluirse a los padres/tutores en la educación pertinente en cuanto a la aplicación de técnicas y medidas del sueño.

La terapia tiene como fin promover que el paciente sea capaz de manera autónoma de poder irse a dormir y evitar asociaciones negativas como pueden ser castigos.

Sin embargo, en algunas ocasiones las medidas no farmacológicas no son suficientes ya que la presencia de algún trastorno del sueño o alguna otra enfermedad (ansiedad, estrés, obesidad, Trastorno del espectro autista, dolores crónicos...) complican la conciliación del sueño. En este caso, se procederá a la aplicación del tratamiento farmacológico adecuado, siempre según edad y patología a tratar.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ^(12,13)

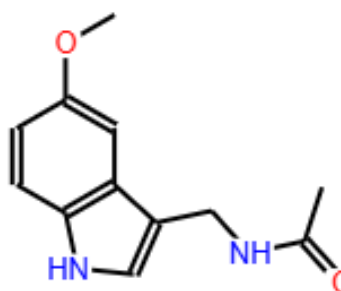
Para tratar el insomnio infantil en pacientes con TEA, debemos considerar que la primera línea en el tratamiento es la terapia cognitivo-conductual junto con la instauración de correctas medidas de higiene del sueño y, en caso de no ser suficiente se procedería al uso de la melatonina.

MELATONINA

Figura 6: N-acetil-5-metoxitriptamina (melatonina).

Imagen realizada con el editor molecular:

[Bricomoléculas: construye tu propia molécula](#)



N-acetil-5-metoxitriptamina ⁽¹⁴⁾ más conocida como Melatonina, es una hormona generada de forma natural en nuestro organismo.

Las funciones ⁽¹⁴⁾ de la melatonina son muy variadas: regulación del sueño, poder antioxidante, o antiinflamatorio.

En este caso, vamos a centrarnos en el efecto cronobiótico que ejerce; es segregada con el fin de regular los ritmos circadianos, en concreto el ciclo luz-oscuridad del organismo y por ello, la concentración de melatonina aumenta cuando se reducen los estímulos de luz durante la noche, pudiendo observar el pico máximo de concentración de esta hormona alrededor de las 2 de la madrugada y desciende con las primeras horas del amanecer.

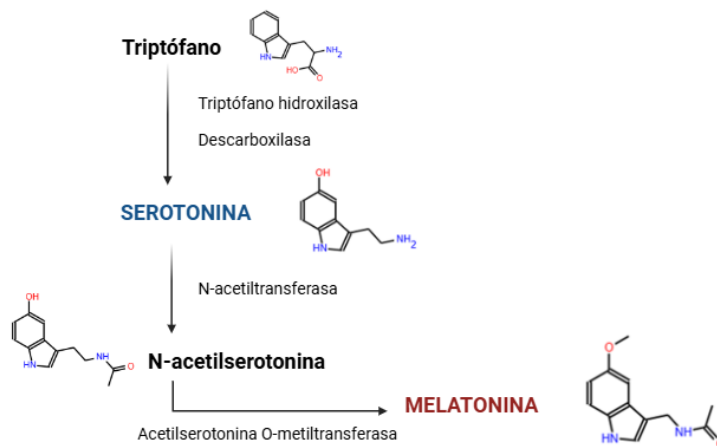
SÍNTESIS

En la *Figura 7* se muestra la síntesis ⁽¹⁴⁾ de melatonina que se realiza en la glándula pineal y está regulada por el NSQ.

Se produce a partir de Triptófano (presente en la dieta) procedente del torrente sanguíneo; este se convierte en 5-hidroxitriptófano, que se transforma en Serotonina mediante la acción de una enzima descarboxilasa. La serotonina a

su vez, gracias a la N-acetiltransferasa pasa a ser la N-acetilserotonina que sufre una O-metilación (Acetilserotonina O-metiltransferasa) dando como resultado N-acetil-5-metoxitriptamina (Melatonina), que es liberada nuevamente al torrente sanguíneo.

Figura 7: Esquema de la síntesis de la melatonina. Created in <https://BioRender.com>



Estructuras químicas creadas con [Bricomoléculas: construye tu propia molécula](#)

FARMACODINAMIA ⁽¹⁴⁾

En nuestro organismo existe un sistema melatoninérgico endógeno y, por tanto, la melatonina tiene dos receptores MT1 y MT2 que forman dímeros (homodímeros MT1/MT1 y MT2/MT2 o heterodímeros MT1/MT2) y además son metabotrópicos. Aunque no es del todo claro, el receptor MT1 está relacionado con el efecto hipnótico que ejerce la melatonina, mientras que el receptor MT2 se relaciona con la regulación del ritmo circadiano.

La melatonina se une a estos receptores para realizar sus funciones; la acción, que es mediada por unión a la proteína G, está vinculada con la regulación de la expresión de los genes reloj (*PER*, *CRY*, *BMAL1*, *CLOCK*) y, por tanto, de los ritmos circadianos.

MELATONINA EXÓGENA ⁽¹⁵⁾

La función de la melatonina exógena es simular la liberación de melatonina endógena que tiene lugar en nuestro organismo de forma natural. Podemos encontrar dos tipos de melatonina exógena: el modelo de liberación inmediata (indicada en la inducción del sueño), y el modelo de liberación prolongada o *retard* (en caso de requerir un mantenimiento del sueño y reducir el número de despertares).

- METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA ⁽¹⁵⁾

Es una hormona muy lipófila, atraviesa la BHE y no se acumula en la glándula pineal; se une a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina (60-70%). Su metabolismo es rápido y sufre de primer paso hepático, el 90% aproximadamente se degrada en el hígado por acción del citocromo P450 (CYP1A2) y se elimina por la orina en forma de 6-sulfatoxi-melatonina.

La concentración máxima (C_{max}) aparece en torno a los 40 minutos de la ingesta y tiene un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 45-60 minutos si se trata de un modelo de liberación inmediata; sin embargo, si se trata de un modelo de liberación prolongada, la C_{max} se retrasaría y el $t_{1/2}$ oscilaría entre los 90-120 minutos (2 horas).

Las formulaciones con una dosis *inferior a 2 g* están comercializadas en España como complemento nutricional siendo de venta libre en las oficinas de farmacia y, además, aumentan cada vez más sus ventas y están poco reguladas en cuanto a su uso. Están disponibles en diferentes formas farmacéuticas como pueden ser comprimidos, gominolas, spray o gotas y se pueden encontrar varios tipos de formulaciones: únicamente la melatonina como principio activo o la adición de otros extractos naturales como son la *valeriana*, *pasiflora* o *espino blanco*, entre otros.

- POSOLOGÍA DE LA MELATONINA EN PACIENTES CON TEA

Se realizó una búsqueda de los medicamentos autorizados y comercializados con melatonina como principio activo en la base de datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁽¹⁶⁾ y se obtuvo como

resultado que, en cuanto a dosis mayores a 2 mg, encontramos varias presentaciones indicadas para *jet lag* o desfase horario en adultos con el modelo de liberación inmediata que varían entre 3 y 5 mg y no requieren de receta médica. Por otro lado, el modelo de liberación prolongada sí precisa de prescripción para dosis mayores a 2 mg y el único medicamento con indicación para el tratamiento de la sintomatología del insomnio en niños y adolescentes con TEA o SMS es *Slenyto*®⁽¹⁷⁾, que se encuentra en formato 1 y 5 mg por comprimido.

La cantidad inicial recomendada de melatonina son 2mg, aunque podría aumentarse hasta 10mg, según la gravedad del insomnio y del grado de TEA que padezca. Además, la toma de melatonina debe realizarse mínimo 45 minutos antes de ir a dormir, acompañada de unas medidas de higiene del sueño adecuadas.

HIPÓTESIS

La toma de melatonina exógena, en concreto el modelo de liberación prolongada (*PedPRM*), ayuda al equilibrio de los ciclos vigilia-sueño, pudiendo mejorar la calidad del sueño y de vida de pacientes con trastorno del espectro autista.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo de fin de grado es realizar una revisión bibliográfica para:

- Evaluar la eficacia y seguridad de la melatonina (modelo de liberación prolongada, *PedPRM*) a largo plazo en niños y adolescentes con TEA o SMS que no toman otro medicamento inductor del sueño.
- Evidenciar que la mejora del sueño aumenta la calidad de vida tanto del paciente como de los cuidadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ejecutó una búsqueda en las principales bases de datos para ciencias de la salud como son *PubMed* (Medline), *Scopus*, *Embase* y *Web Of Science*.

- Estrategia de búsqueda

Se utilizaron los siguientes términos (en inglés) como palabras clave en la ecuación de búsqueda principal avanzada y el operador booleano “AND” para relacionarlos en la búsqueda: “*autism spectrum disorder*”, *ASD* (trastorno del espectro autista), “*insomnia*” (insomnio), y “*melatonin*” (melatonina), siendo la ecuación de búsqueda final: *((Autism Spectrum Disorder) OR (ASD)) AND (insomnia) AND (melatonin)*

- Criterios de selección

Criterios de inclusión: Se tuvo en cuenta que fueran ensayos clínicos con objeto de estudio la melatonina con un modelo pediátrico de liberación prolongada, que estuviera relacionado directamente con el insomnio y niños y adolescentes con TEA. Otro criterio de inclusión fue el idioma en el que estuviera publicado el artículo (inglés).

Criterios de exclusión: Se optó por excluir los artículos que no estuvieran relacionados directamente con el TEA y que además fueran estudios realizados en adultos o pacientes sanos. Tampoco se consideraron las revisiones bibliográficas y que estuvieran publicados fuera del rango indicado (2012-2025). Además, se excluyeron los artículos escritos en otro idioma que no fuera el inglés.

Los filtros aplicados fueron: *Free full text, Clinical Trial, Humans, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years*. Por otro lado, se decidió como rango de *fecha de publicación de 2015-2025* para poder encontrar una cantidad suficiente de artículos.

RESULTADOS

En *PubMed* encontramos como resultado un total de 78 publicaciones y tras aplicar los filtros y criterios de selección, finalmente se escogieron 4 que corresponden a ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

En la base de datos de *Embase*, *Scopus* y *Web of Science* aparecieron artículos que coincidían con la búsqueda en PubMed.

Por tanto, a partir de la búsqueda realizada, se escogió un total de cuatro artículos para realizar la revisión bibliográfica presente, todos redactados en inglés (véase *Tabla 4*). Todos ellos coinciden en la participación de los mismos autores y centros, por lo que se trata de un seguimiento de los mismos pacientes que participaron en el tratamiento durante un total de dos años (108 semanas). En cuanto a la intervención, todos los ensayos clínicos tuvieron como objeto de estudio la eficacia y seguridad del modelo de melatonina de liberación prolongada en uso pediátrico a largo plazo y las mejoras en las variables de sueño; además, también se consideró el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.

El resto de los artículos que aparecieron durante la búsqueda se decidió no incluirlos puesto que, o el tamaño muestral era reducido, o porque la relación insomnio-TEA no era específica o directa y se incluían otros trastornos o enfermedades que no son relevantes para este trabajo; es decir, cumplían criterios de exclusión para su no selección.

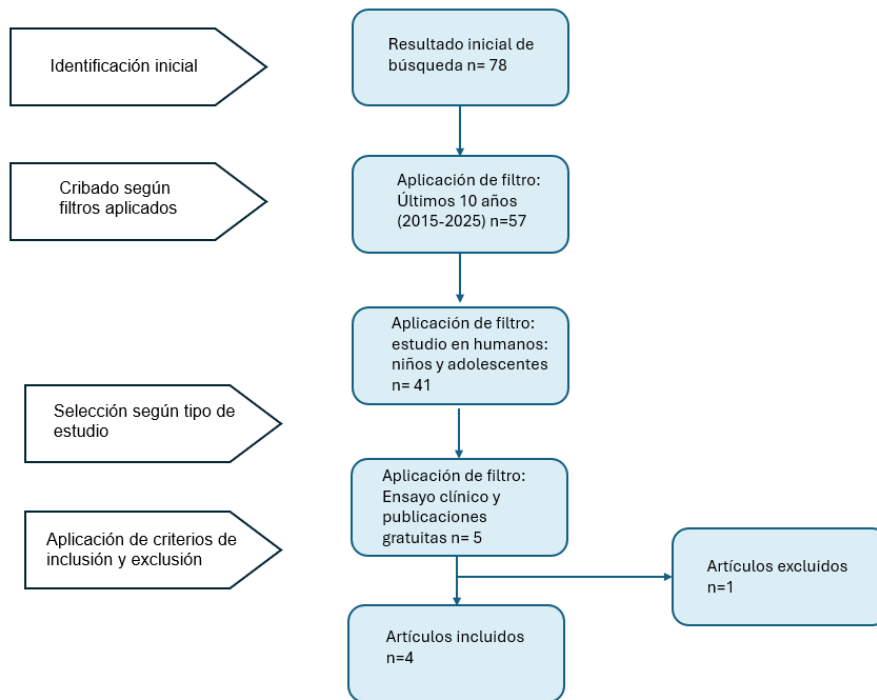


Diagrama de Flujo 1: Selección de los artículos para la revisión bibliográfica.

Título	Autor	Año de publicación
Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder	Gringras et al ⁽¹⁸⁾	2017
Pediatric Prolonged Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life	Schroder et al ⁽¹⁹⁾	2019
Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder.	Maras et al ⁽²⁰⁾	2018
Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism Spectrum Disorder	Malow et al ⁽²¹⁾	2021

Tabla 4: Artículos seleccionados, autor y año de publicación.

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica se aportan 4 ensayos clínicos relacionados entre sí por el seguimiento de los mismos pacientes durante un total de 108 semanas.

Todos estos ensayos clínicos recogen el mayor estudio realizado sobre el uso de la melatonina en el tratamiento del insomnio en niños y adolescentes con TEA o SMS hasta la fecha, ya que otros estudios no han contado con un tamaño muestral mayor o no relacionaban en particular el TEA con el insomnio y el uso de melatonina, sino que consideraban otros trastornos neurogénéticos, por lo que se considera que este es el primer estudio con la molécula *PedPRM* de mayor impacto.

Figura 8: Diseño del estudio completo. Imagen tomada prestada de Malow et al. 2021 ⁽²¹⁾.



Diseño: en la *Figura 8* se muestra el seguimiento de los mismos pacientes estudiados en múltiples centros entre Europa y Estados Unidos.

Semana	Características
Periodo previo al estudio (4 semanas)	Medidas higiénicas del sueño + Terapia Cognitivo-Conductual + deshabitación de otros inductores del sueño
Periodo basal: 2 semanas (0-2)	Enmascaramiento simple. Placebo
Periodo de tratamiento: 13 semanas (2-15)	Doble ciego. Aleatorizado (1:1) Control (PedPRM)-Placebo
Periodo de tratamiento: 91semanas (15-106)	<i>Open label</i> . Sin enmascaramiento. PedPRM
Periodo de salida: 2 semanas (106-108)	Enmascaramiento simple. Placebo

Tabla 5: resumen de todas las etapas del estudio.

El aumento de dosis podía hacerse en las semanas 5, 15, 28, 41, 54. En la semana 106 del estudio se retira la administración de *PedPRM*. La disminución de dosis se podía realizar en cualquier momento del proceso si era preciso.

Población: Niños y adolescentes de 2 a 18 años, todos diagnosticados según DSM-V o DSM-IV: TEA (con o sin TDHA) un 96,8% y SMS un 3,2%. Además, no había diferencias en los grupos aleatorizados en cuanto a demografía, historial médico o enfermedad basal.

Los criterios de exclusión en su selección fueron: otros problemas de sueño (como AOS, SAOS), uso de medicación prohibida (inductores del sueño, *Gringras et al. 2017, Tabla S1*), alergia a la melatonina o la lactosa, adolescentes femeninas que no usan anticonceptivos (embarazadas, lactancia).

Además, debían cumplir los siguientes requisitos de insomnio: ≤ 6 horas de sueño total continuado y $\geq 0,5$ horas de sueño de latencia en 3 de 5 noches a la semana en las últimas 2 semanas.

Los principales motivos de abandono del estudio fueron: pérdida del seguimiento, abandono del consentimiento paterno, efectos adversos o no cumplir el protocolo, entre otros.

Melatonina: durante el estudio, se utiliza Pediatric Prolonged-Release Melatonin (*PedPRM*), en forma de comprimido de liberación prolongada, con 3 mm de diámetro, sin olor, sabor ni color.

En todos los estudios se valoró como medida de la **eficacia** de *PedPRM*:

a. Variables del sueño:

- Tiempo total de sueño (*TST*): se considera aceptable un resultado de ≥ 45 min
- Latencia del sueño (*SL*): se acepta \leq a 15/30 min
- Número de despertares (*NOA*): el objetivo es reducir el número de despertares durante la noche para mejorar LSE y TST.
- Episodio de sueño más largo (*LSE*): es una mejora obtener resultados ≥ 6 horas.
- Calidad del sueño (*QOS*).

- b. Herramientas de cribado relacionados con la calidad del sueño o calidad de vida del paciente o del cuidador:
- SDQ (*Sleep Disorders Questionary*), se trata de una herramienta de medida para el impacto del insomnio en el comportamiento de los pacientes. Incluye 25 cuestiones clasificadas según 3 tipos de impacto: el comportamiento externalizado (hiperactividad/ inatención, problemas de conducta; comportamiento internalizado (síntomas emocionales, problemas con compañeros); y, comportamiento prosocial. A más puntuación, se considera peor ajuste conductual.
 - WHO-5 (*WHO-5 Well-Being index*): es un índice de 25 puntos que recoge datos sobre la positividad, la vitalidad y los intereses generales. Se considera que un resultado de 0.4 o más como relevante.
 - PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*): recoge 9 preguntas relacionadas con los hábitos de sueño de los padres/cuidadores durante dos semanas. Incluye tanto problemas de sueño como el comportamiento durante el día y se utiliza un algoritmo para calcular la puntuación para dar un PSQI global.
 - ESS (*Epworth Sleepiness Scale*): es un auto cuestionario de 8 preguntas que se entrega a los cuidadores y estos deben puntuar del 0 al 3. A mayor puntuación, mayor será la propensión (de media) a la somnolencia diurna (signo de no descansar lo suficiente o correctamente).

Para evaluar la **seguridad** del compuesto se analizaron:

- a. Efectos adversos: emergentes, relacionados con el tratamiento y severos.
- b. Signos vitales (presión arterial, frecuencia respiratoria) y evaluación física (peso, altura,IMC).
- c. Signos de la pubertad (crecimiento de vello púbico, de las mamas o de los genitales).

Gringras et al. 2017 ⁽¹⁸⁾ es un ensayo clínico realizado con el objetivo de asegurar la eficacia y seguridad de PedPRM. En este estudio se incluyen las dos primeras fases del procedimiento con una duración total de 15 semanas: periodo basal (2 semanas) y periodo de tratamiento con control-placebo (13 semanas).

Los cuidadores de los pacientes tuvieron que realizar una agenda del sueño (SND) durante 14 días antes de acudir a las visitas médicas programadas, y así hacer un seguimiento de la evolución de las variables del sueño; por otro lado, también se realizaron unos cuestionarios de cribado para complementar la información.

Comenzaron aleatorizados un total de n=125 y terminaron el proceso n=95.

Diagrama de flujo 2: Seguimiento de los pacientes en los dos primeros periodos. Imagen tomada prestada de Gringras et al. 2017 ⁽¹⁸⁾

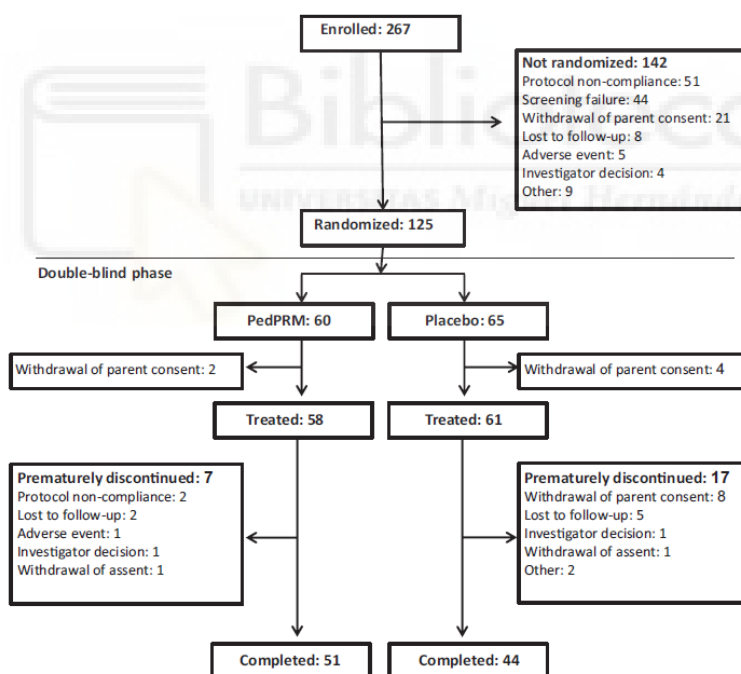


Figura 9. Resultados de las variables del sueño (minutos) en la semana 13 del estudio (semana 15 del proceso global). Imagen tomada prestada de Gringras et al. 2017⁽¹⁸⁾

Variable	Group	n	Adjusted Treatment, Mean (SE)	Treatment Difference (SE)	95% CI	p Value	ES ^a
3 Weeks							
TST (min)	PedPRM	58	35.00 (9.18)	35.49 (12.73)	10.26, 60.72	.006	
	Placebo	61	-0.49 (8.82)				
SL (min)	PedPRM	58	-30.46 (6.62)	-30.61 (9.19)	-48.82, -12.39	.001	
	Placebo	61	0.15 (6.38)				
Duration of wake time (min)	PedPRM	58	-4.06 (2.49)	1.11 (3.48)	-5.80, 8.01	.751	
	Placebo	61	-5.16 (2.4290)				
Number of awakenings	PedPRM	58	-0.14 (0.08)	-0.08 (0.108)	-0.29, 0.14	.476	
	Placebo	61	-0.06 (0.08)				
LSE (min)	PedPRM	58	35.89 (12.43)	37.38 (17.44)	2.79, 71.97	.034	
	Placebo	61	-1.49 (12.23)				
Total time in bed (h)	PedPRM	58	4.01 (7.87)	1.69 (10.93)	-19.95, 23.33	.877	
	Placebo	61	2.32 (7.57)				
Time to bed ^b (h)	PedPRM	58	0.05 (0.072)	0.00 (0.100)	-0.20, 0.20	.987	
	Placebo	61	0.04 (0.069)				
Time awoke ^c (h)	PedPRM	58	-0.15 (0.121)	0.18 (0.168)	-0.15, 0.51	.288	
	Placebo	61	-0.33 (0.116)				
13 Weeks							
TST (min)	PedPRM	52	51.16 (10.46)	32.43 (15.11)	2.48, 62.38	.034	0.43
	Placebo	48	18.73 (10.82)				
SL (min)	PedPRM	52	-37.88 (6.82)	-25.3 (9.79)	-44.7, -5.9	.011	0.52
	Placebo	48	-12.58 (7.01)				
Duration of wake time (min)	PedPRM	44	-10.38 (2.41)	-0.08 (3.49)	-7.02, 6.86	.981	-
	Placebo	41	-10.30 (2.49)				
Number of awakenings	PedPRM	52	-0.30 (0.09)	-0.09 (0.129)	-0.35, 0.16	.474	0.14
	Placebo	48	-0.2 (0.09)				
LSE (min)	PedPRM	58	72.18 (14.77)	42.16 (21.44)	-0.42, 84.73	.052	0.41
	Placebo	61	30.02 (15.5)				
Total time in bed (h)	PedPRM	58	13.33 (8.98)	4.75 (12.89)	-20.8, 30.29	.713	-
	Placebo	61	8.58 (9.23)				
Time to bed ^b (h)	PedPRM	58	0.06 (0.093)	0.21 (0.134)	-0.05, 0.48	.118	
	Placebo	61	-0.15 (0.096)				
Time awoke ^c (h)	PedPRM	58	-0.04 (0.149)	0.09 (0.215)	-0.34, 0.51	.687	
	Placebo	61	-0.13 (0.154)				

Note: LSE = longest sleep episode; PedPRM = pediatric-appropriate prolonged-release melatonin minitables; SE = standard error; SL = sleep latency; TST = total sleep time.
^aCohen's d effect size.
^bNumber of hours before midnight.
^cNumber of hours after midnight.

EFICACIA

En la Figura 9 se muestran los resultados del grupo *PedPRM* y el grupo placebo. Se observa que en la semana 13 del estudio hay una mejora de los resultados obtenidos respecto a los de la semana 3: el TST aumentó la media a 51,16 min en el grupo *PedPRM*; en SL se deduce que la reducción del tiempo que el paciente tarda en quedarse dormido aproximadamente es de -37,88 min en el grupo *PedPRM*, mientras que el grupo placebo solo fue de -12,58 min; en cuanto a LSE, hubo un aumento en el grupo tratado con *PedPRM*, siendo una media de 72,18 min frente al grupo placebo (30,02 min).

- CSDI: los pacientes que tomaron *PedPRM* respecto al placebo mejoraron la puntuación (reducción en los parámetros); los ítems que destacan son: la satisfacción de los padres en cuanto a los patrones de sueño de los hijos, mejoras a la hora de resolver problemas para ir a dormir y problemas de colecho.

- Actigrafía (dispositivo: actígrafo): Hubo poca adherencia y la mayoría de los participantes no lo utilizaron (75% del grupo *PedPRM* y 77% grupo placebo), por lo que los datos registrados fueron limitados; aun así, del reducido tamaño muestral se dedujo que el *TST* y la *SL* mejoraron en aquellos que pertenecían al grupo *PedPRM* frente a los del grupo placebo.
- Relación dosis-eficacia: La *Figura 10* muestra los resultados que relacionan la dosis administrada con las variables del sueño en las semanas 3 y 13 del estudio. Para $D_{PedPRM}=2mg$ se observa que *TST* y *SL* mejoran al menos 60 minutos o más de media a las 3 semanas de comenzar el estudio en 23 de 56 pacientes a los que se les administra *PedPRM* y en la semana 13 mejoran 22 de 56, los cuales mantuvieron la dosis a lo largo del estudio. Los que no respondieron a esta, se aumentó la $D_{PedPRM}=5mg$ y se observó que 15 de los 30 pacientes respondieron al tratamiento y las otras 15 no lo hicieron, por lo que se evaluaría una mayor dosis a 10mg en la próxima ventana de aumento de dosis.

Variable	Group	n	Mean Change From Baseline (SE)	
			3 Weeks	13 Weeks
2-mg PedPRM (no further dose escalation)				
TST	PedPRM	23	82.65 (23.1)	22
	Placebo	12	35.76 (21.8)	10
SL	PedPRM	23	-49.72 (11.4)	22
	Placebo	12	-31.93 (16.5)	10
5-mg PedPRM population				
TST	PedPRM			30
	Placebo			38
SL	PedPRM			30
	Placebo			38
5-mg PedPRM subpopulation (no further dose escalation needed)				
TST	PedPRM			15/30
SL	PedPRM			15/30
5-mg PedPRM subpopulation (dose escalation to be considered)				
TST	PedPRM			15/30
SL	PedPRM			15/30

Note: PedPRM = pediatric-appropriate prolonged-release melatonin minitablets; SL = sleep latency; TST = total sleep time.

Figura 10. Relación dosis-eficacia (según las variables TST y SL). Imagen tomada prestada de Gringras et al. 2017 (18)

SEGURIDAD

- Signos vitales: no hay variaciones significativas (frecuencia respiratoria, presión arterial o temperatura).

- En los aspectos físicos tampoco hay variaciones importantes (IMC, peso, altura).
- Signos de pubertad: no hubo resultados significativos.
- Efectos adversos:
 - Efectos adversos emergentes durante el tratamiento (*TEAEs*): los más frecuentes durante las 13 semanas de estudio fueron somnolencia, fatiga y cambios de humor en el grupo *PedPRM*; en comparación con el grupo placebo, el grupo *PedPRM* presentó mayor número de pacientes con somnolencia y dolor de cabeza.
 - Efectos adversos relacionados con el tratamiento: en el grupo *PedPRM* el más común fue somnolencia y en el grupo placebo fueron más comunes los cambios de humor y pesadillas.
 - Los efectos adversos severos para ambos grupos fueron similares (agitación, fatiga y cambios de humor), pero aun así no se consideraron graves.

Los cambios de humor y la agitación no se consideraron como efecto adverso relacionado con el tratamiento ya que apareció en mayor número de pacientes tratados con placebo y además se considera uno de los síntomas que padecen las personas con TEA.

Puesto que con la administración de *PedPRM* se mejoran las variables del sueño y los análisis de seguridad solo registraron somnolencia y fatiga como efectos adversos más comunes, se declaró que se trata de una formulación segura y eficaz y se procedió a continuar con las siguientes fases del estudio.

Schroder et al. 2019 ⁽¹⁹⁾ es el estudio que se hizo durante el proceso anterior para evidenciar que el efecto del tratamiento con *PedPRM* mejora el comportamiento de los niños con TEA, así como la calidad de vida de los cuidadores.

Es el mismo seguimiento a los mismos pacientes y a sus cuidadores, pero en este caso se emplea el SDQ, WHO-5, PSQI, ESS como herramientas de cribado.

Resultados del comportamiento en niños (a las 13 semanas de estudio durante la fase doble ciego).

- SDQ (externalización del comportamiento) mejoró (disminuyó) de media -0,70 unidades en el grupo PedPRM (n=54), mientras que en el grupo placebo (n=49) empeoró a 0,13 unidades (aumentó). Por lo que durante las 13 semanas de tratamiento en la fase de doble ciego hubo una respuesta del 53,7% en el grupo PedPRM (29 / 54) y en el grupo placebo del 27,7% (13 / 47).
- SDQ *total* (comportamiento externalizado e interiorizado): mejoró significativamente en el grupo PedPRM pero no el grupo placebo.
- SDQ *“impact score”*: hubo una diferencia de mejora de -0,74 favoreciendo al grupo PedPRM.
- Resultados individualizados (SDQ ítems): se observa que el mayor impacto y por tanto mejora (menor puntuación) es en el apartado de hiperactividad / inactividad en el grupo PedPRM.

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p value*
SDQ					
Externalizing behavior	PedPRM	-0.70 (0.244) [-1.19; -0.22]	-0.83 (0.355)	-1.54, -0.13	0.021
	Placebo	0.13 (0.258) [-0.38; 0.64]			
Total score	PedPRM	-0.84 (0.387) [-1.61; -0.07]	-1.01 (0.563)	-2.12, 0.11	0.077
	Placebo	0.17 (0.409) [-0.64; 0.98]			
Impact score	PedPRM	-0.57 (0.283) [-1.13; -0.01]	-0.74 (0.411)	-1.55, 0.08	0.076
	Placebo	0.16 (0.298) [-0.43; 0.76]			
SDQ items					
Hyperactivity/inattention	PedPRM	-0.47 (0.200) [-0.87; -0.08]	-0.54 (0.290)	-1.12, 0.03	0.065
	Placebo	0.07 (0.210) [-0.35; 0.48]			
Conduct problems	PedPRM	-0.24 (0.138) [-0.51; 0.04]	-0.29 (0.199)	-0.69, 0.11	0.149
	Placebo	0.05 (0.144) [-0.23; 0.34]			
Peer relationship problems	PedPRM	-0.02 (0.152) [-0.32; 0.28]	-0.05 (0.222)	-0.49, 0.39	0.811
	Placebo	0.03 (0.161) [-0.29; 0.35]			
Emotional symptoms	PedPRM	-0.11 (0.226) [-0.56; 0.34]	-0.10 (0.328)	-0.75, 0.55	0.770
	Placebo	-0.02 (0.238) [-0.49; 0.45]			

*MMRM analysis compared to placebo

Figura 11: SDQ tras 13 semanas de estudio (fase: doble ciego). Imagen tomada prestada de Schroder et al. 2019 ⁽¹⁹⁾

Por tanto, a partir de los resultados se puede deducir que el comportamiento de los niños/adolescentes mejora con la toma de PedPRM y la reducción de los síntomas de insomnio, favoreciendo a la calidad de vida y a su comportamiento.

Resultados del impacto en la calidad de vida de los cuidadores

De la semana 3 a la 13 se evidencia la mejora de los pertenecientes al grupo PedPRM frente a los del grupo placebo en las diferentes secciones analizadas (*WHO-5, PSQI, ESS*), por lo que los cuidadores de los pacientes en tratamiento

con PedPRM muestran mejor calidad de vida y de problemas de sueño respecto a los del grupo placebo.

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p-value*
3 weeks					
WHO-5	PedPRM	1.53 (0.515) [0.51; 2.55]	1.60 (0.729)	0.16, 3.05	0.030
	Placebo	-0.07 (0.516) [-1.09; 0.95]			
PSQI	PedPRM	-1.09 (0.360) [-1.80, -0.38]	-0.75 (0.510)	-1.76, 0.26	0.146
	Placebo	-0.34 (0.361) [-1.06, 0.37]			
ESS	PedPRM	-0.84 (0.395) [-1.62, -0.06]	-1.04 (0.561)	-2.15, 0.07	0.067
	Placebo	0.02 (0.396) [-0.59, 0.99]			
13 weeks					
WHO-5	PedPRM	1.43 (0.565) [0.31, 2.55]	2.17 (0.831)	0.53, 3.82	0.010
	Placebo	-0.75 (0.608) [-1.95, 0.46]			
PSQI	PedPRM	-1.11 (0.395) [-1.89, -0.32]	-0.81 (0.582)	-1.97, 0.34	0.166
	Placebo	-0.29 (0.427) [-1.14, 0.55]			
ESS	PedPRM	-0.74 (0.510) [-1.76, 0.27]	-1.29 (0.752)	-2.78, 0.20	0.089
	Placebo	0.55 (0.552) [-0.55, 1.64]			

*MMRM analysis compared to placebo

Figura 12: Respuestas de los cuidadores a las 3 y 13 semanas. Imagen tomada prestada de Schroder et al. 2019 ⁽¹⁹⁾

Maras et al. 2018⁽²⁰⁾ es la continuación del estudio, y se realiza el seguimiento de los 95 pacientes que completaron las dos fases anteriores durante 39 semanas para una evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento con *PedPRM* a mayor plazo. De n=95 que comenzaron la tercera fase del estudio, la completaron un total de n=80 finalmente.

Se realizaron observaciones en las semanas 13, 26 y 39 (en el proceso completo serían las semanas 28, 41 y 54).

En este periodo del estudio todos los pacientes toman *PedPRM* según la dosis administrada en el periodo anterior. La D_{PedPRM} se mantiene, así como la $D_{Placebo}$ administrada se da ahora en D_{PedPRM} . También se permitió el mantenimiento o escalada de dosis: 2, 5 o 10 mg en las ventanas de modificación.

La dosis media después de un año de tratamiento (39 + 13 semanas) en pacientes que cumplieron todos los criterios fue $D_{PedPRM} = 5,3$ mg (el 29% de los pacientes emplearon 2 mg/día, el 47% utilizó 5 mg/día y el 24% restante 10 mg/día). Concretamente, la dosis media en niños fue $D_{PedPRM} = 5,6$ mg y en

adolescentes $D_{PedPRM} = 8,3$ mg, aunque el rango de dosis era el mismo (2, 5, 10 mg).

Diagrama de flujo 3: Seguimiento de la población. Imagen tomada prestada de Mara A. et al. 2018 ⁽²⁰⁾

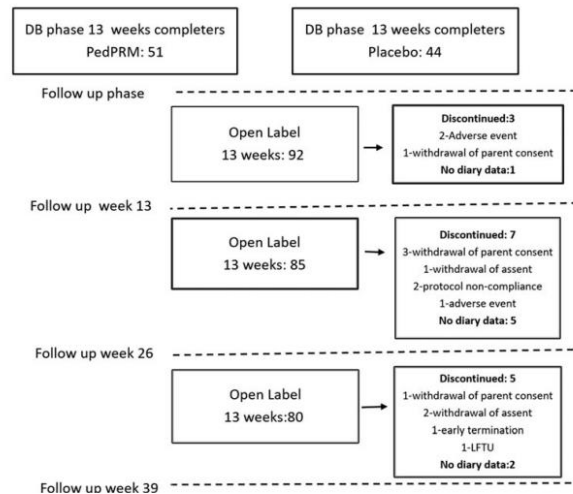


Figura 13: Resultados de las variables del sueño en las semanas 13, 26, 39. Imagen tomada prestada de Mara. A. et al. 2018 ⁽²⁰⁾

Variable	13 weeks open label	26 weeks open label	39 weeks open label
n ^b	91	79	72
TST (minutes)			
Estimated change from baseline ^c (SE)	37.01 (10.26)	40.75 (12.34)	44.35 (13.94)
p	0.001	0.001	0.002
SL (minutes)			
Estimated change from baseline (SE)	-28.39 (5.68)	-41.9 (6.34)	-41.36 (6.64)
p	<0.001	<0.001	<0.001
NOA			
Estimated change from baseline (SE)	-0.35 (0.08)	-0.38 (0.09)	-0.39 (0.1)
p	<0.001	<0.001	<0.001
Longest sleep duration (minutes)			
Estimated change from baseline (SE)	64.21 (12.58)	76.0 (15.5)	78.63 (17.18)
p	<0.001	<0.001	<0.001
Quality of sleep			
Estimated change from baseline (SE)	0.53 (0.10)	0.67 (0.12)	0.72 (0.14)
p	<0.001	<0.001	<0.001
Sleep disturbance (CSDI)			
Estimated change from baseline (SE)	-2.46 (0.330)	-3.12 (0.34)	-3.27 (0.35)
p	<0.001	<0.001	<0.001

^aPatients in PedPRM-randomized group had altogether 52 weeks and those in the placebo group had 39 weeks of continuous PedPRM treatment by the end of the 39-week, open-label phase.

^bAll patients who provided SND data.

^cBaseline—2-week, single-blind placebo run-in before randomization.

CSDI, Composite Sleep Disturbance Index; NOA, number of awakenings; PedPRM, pediatric prolonged-release melatonin; SND, Sleep and Nap Diary; TST, total sleep time.

EFICACIA

En la *Figura 13* puede observarse en la semana 52 del estudio que hubo una mejora en los resultados obtenidos en el grupo con *PedPRM* desde el principio, con: 44,35 min de *TST*, *SL* se redujo 41,36 min, *NOA* disminuyó ($p < 0,001$), *LSE*

aumentó a 78,63 min, QOS mejoró ($p<0.001$), y CSDI también lo hizo ($p<0,001$), por lo que podemos deducir que el tratamiento con *PedPRM* es efectivo.

- Resultados de los cuidadores: al final del seguimiento se observó un progreso significativo de la calidad de sueño y en la calidad de vida de los padres y/o cuidadores. Hubo mejoras en:
 - PSQI: el 49% de los cuidadores alcanzaron una remisión completa del insomnio.
 - La calidad de vida según la escala WHO-5 mejoró 1,96 unidades en comparación al principio del estudio (una diferencia del 10% ya es significativo).
 - CSDI: aumentó la satisfacción parental en cuanto a la mejora de la calidad de sueño de los niños.
 - ESS: el 33% de los padres tuvieron una reducción del 25% o más en ESS al final del seguimiento.

SEGURIDAD

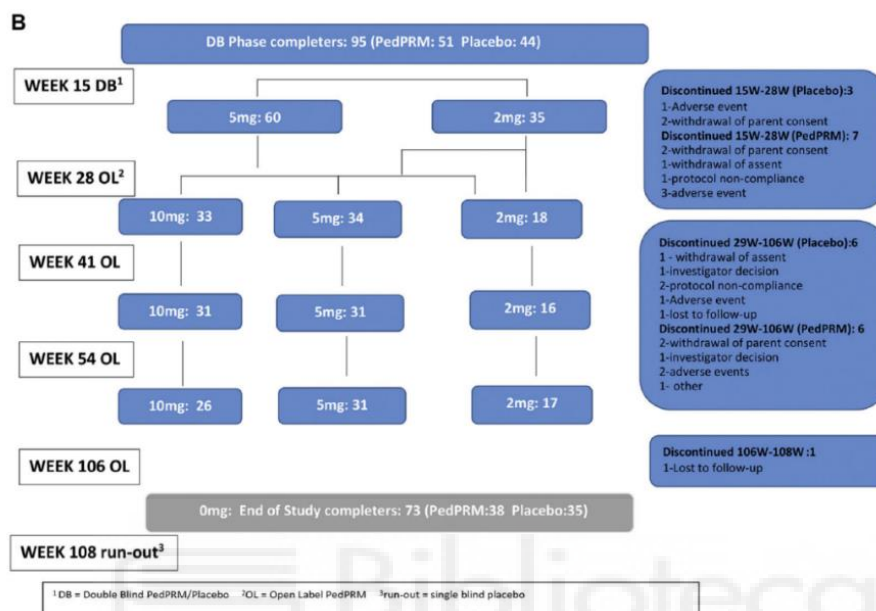
- Efectos adversos:
 - Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron fatiga (5,3%) y cambios de humor (3,2%); sin embargo, los cambios de humor se vieron en asociación mayoritariamente al tratamiento con placebo y por tanto no se relacionaron con el uso de *PedPRM*.
- No hubo cambios significativos en los signos vitales
- No hubo variaciones importantes en las exploraciones físicas.

Malow et al 2021 ⁽²¹⁾ es la continuación durante 52 semanas con la administración de *PedPRM*, y 2 semanas de retirada en las que solo se administra placebo ($D_{PedPRM}= 0mg$).

Esta última etapa del estudio la comenzaron $n= 80$ pacientes, y la finalizaron un total de $n=73$ a las 108 semanas. La mayoría de las causas de abandono fueron

por no cumplir el protocolo o pérdida del seguimiento, retirada del consentimiento parental o por efectos adversos.

Figura 14: Seguimiento del número de pacientes y dosis administrada durante 91 semanas + 2 de estudio. Imagen tomada prestada de Malow B. et al. 2021⁽²¹⁾



EFICACIA

En la figura 13 puede observarse que al final del tratamiento con PedPRM:

Para considerar los datos como resultados significativos, tomamos $p < 0,001$, por lo que:

- CSDI: se puede observar que los datos mejoran tanto en el CSDI de los hábitos de los pacientes como el CSDI de la satisfacción parenteral.
- WHO-5 y PSQI también experimentan una mejora a las 106 semanas de tratamiento.

Los resultados óptimos son tanto para el grupo tratado con PedPRM durante 104 semanas como para el grupo tratado con PedPRM 91 semanas que anteriormente había sido tratado con placebo. Por lo que se considera generalmente que los resultados demuestran la eficacia del tratamiento con PedPRM observando que hay una mejora de los resultados relacionados con las variables del sueño.

Al final de las 2 semanas de retirada, disminuyeron los efectos del tratamiento ligeramente, no obstante, se mantuvieron dentro de los rangos que implicaban significancia en los resultados en comparación a los del inicio del estudio global.

Figura 15: Resultados en la semana 106 del efecto del tratamiento en el grupo PedPRM y el grupo placebo. Imagen tomada prestada de Malow et al. 2021⁽²¹⁾

Changes From Baseline in Child Sleep and Caregiver Variables at Week 106 in Pediatric Prolonged-Release Melatonin (PedPRM) and Placebo Groups

Variable	PedPRM (n = 38) ^a		Placebo (n = 35) ^a	
	Mean change from baseline ^b	(95% CI)	Mean change from baseline ^b	(95% CI)
CSDI (scale of 0–12)	-3.18	(-4.49, -1.86)	-3.59	(-4.86, -2.31)
<i>p</i> ^c		< .001		< .001
CSDI caregiver satisfaction (scale of 1–5)	1.79	(1.35, 2.24)	1.82	(1.40, 2.25)
<i>p</i> ^c		< .001		< .001
WHO-5 ^c (scale of 0–25)	3.44	(1.51, 5.36)	1.52	(-0.55, 3.58)
<i>p</i> ^c		.001		.145
PSQI (scale of 0–21)	-1.26	(-2.46, -0.07)	-1.88	(-3.28, -0.48)
<i>p</i> ^c		.039		.010

Note: CSDI = Composite Sleep Disturbance Index; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; WHO-5 = 5-item World Health Organization Well-Being Index.

^aParticipants in the PedPRM randomized group had 104 weeks of continuous treatment, and participants in the placebo group had 91 weeks of continuous PedPRM treatment.

^bBaseline = 2 weeks single-blind placebo run-in before randomization.

^cPaired *t* test for the change from baseline levels, significance at *p* < .05.

Por otro lado, el TEA (con o sin TDHA o SMS) y la co-medicación (debida a comorbilidades que puedan padecer los pacientes), no afectaron a los efectos del tratamiento.

SEGURIDAD

- La dosis media a las 106 semanas del tratamiento fue:
 - D_{PedPRM} = 2mg/día un 23% de los pacientes (17/74).
 - D_{PedPRM} = 5mg/día un 42% de los pacientes (31/74).
 - D_{PedPRM} = 10mg/día fue administrada a un 35% de los pacientes (26/74).

La dosis media fue de 6,06 mg/día y no hubo relación significativa a la edad, co-medicación o diagnóstico, pero sí podría asociarse a la gravedad del insomnio que presentase cada uno de ellos pacientes.

- Efectos adversos:

- TEAEs: no se produce ninguna muerte a lo largo del tratamiento, y los efectos adversos emergentes durante este son: agitación, fatiga y cambios de humor. La mayoría de los TEAEs eran comunes para ambos grupos o síntomas conocidos generalmente en pacientes con Trastorno del Espectro Autista. Tanto la somnolencia como la fatiga cesaban al reducir la dosis.
 - Efectos adversos asociados al tratamiento: durante las 91 semanas de estudio, los más comunes fueron somnolencia, fatiga y los cambios de humor.
 - 16 pacientes sufrieron convulsiones durante el seguimiento terapéutico, sin embargo, estos ya estaban diagnosticados anteriormente con epilepsia y por tanto, no se asoció con la toma de *PedPRM*.
 - Signos y síntomas emergentes durante el tratamiento (TESS): se constató que la aparición de somnolencia fue el síntoma más común en todos los pacientes (n=33 pacientes en total), pero no estuvo presente en las últimas dos semanas (104-106 semanas), lo que indicó que no hubo síntomas de retirada.
- No se mostraron alteraciones significativas en los signos vitales ni en peso, altura o IMC.
- Otro aspecto que se valoró para definir la seguridad del medicamento fue la presencia de cambios en los pacientes mayores de 8 años relacionados con la pubertad:
- Crecimiento de vello púbico: niños y niñas (n=31)
 - Desarrollo de las mamas: solo niñas (n=7)
 - Crecimiento de los genitales: solo niños (n=24)

Pubertal Development and Change From Baseline in Mean Standard Deviation Scores at Week 106 in Children ≥ 8 Years of Age Treated With Pediatric Prolonged-Release Melatonin (PedPRM)

SDS	PedPRM group				Placebo group			
	Mean (SD)	Range			Mean (SD)	Range		
Pubic hair growth	0.881 (1.11), n = 19	-0.43 to 3.04			1.323 (0.998), n = 12	-0.43 to 2.63		
Breast development	0.709 (1.16), n = 7	-0.12 to 3.14			NA	NA		
Genitalia development	0.692 (0.96), n = 12	-0.55 to 2.12			1.205 (0.8), n = 12	-0.55 to 2.11		
Change from baseline	Mean (SD)	Range	(95%CI)	P	Mean (SD)	Range	(95%CI)	P
Pubic hair growth	1.09 (1.24), n = 16	0.0 to 3.40	(0.49, 1.69)	<.0001	1.55(1.11), n = 11	0.0 to 2.85	(0.85, 2.35)	<.001
Breast development	1.78 (1.70), n = 5	0.0 to 3.54	(0.21,3.36)	<.001	NA	NA	NA	NA
Genitalia development	0.74 (1.09), n = 11	0.0 to 2.99	(0.05, 1.43)	<.001	11.30 (1.00), n = 11	0.0 to 2.48	(0.67, 1.94)	<.001

Note: NA = not applicable; SDS = standard deviation score.

Figura 15: Cambios desde el inicio del estudio relacionados con el desarrollo de la pubertad en ambos grupos. Imagen tomada prestada de Malow et al. 2021⁽²¹⁾

Se obtuvo como resultado que la mayoría de los pacientes no sufrieron cambios en el desarrollo, y los que lo hicieron fue a causa de un desarrollo prematuro y no debido a la toma de medicación. Tampoco se observó retraso puberal.

La adherencia durante todo el tratamiento fue del 100%, esto indica que, no hubo necesidad de romper o masticar el comprimido demostrando que el diámetro (3mm) y la fórmula sin color, olor ni sabor facilitó su toma a los pacientes.

Durante todo el proceso podemos observar una serie de **limitaciones**:

- Tamaño muestral pequeño: de los 267 participantes iniciales, finalizaron el estudio completo (a las 108 semanas) 73 solamente, es decir **solo el 27,34% completó el estudio**. También hay que considerar que se trata de una población en minoría y reducida, y además se trata de niños/adolescentes que necesitan del consentimiento paterno o del tutor para poder participar en el estudio. Otro punto para tener en cuenta es que se han seleccionado pacientes con TEA o SMS que no tomen otros inductores del sueño para enfermedades comórbidas, por lo que puede considerarse que la selección de la población es más reducida todavía.
- Se realizó un ensayo *open label* (sin enmascaramiento) durante 91 semanas en las que tanto investigadores como pacientes conocían el tratamiento administrado, y cabe preguntarse si la relación que se observa en la mejora tiempo-eficacia es debido al tratamiento con PedPRM o está relacionado con la remisión del insomnio.
- Otra limitación fue debido al planteamiento de la fase doble ciego y el seguimiento del proceso sin enmascaramiento de 91 semanas, pues el grupo placebo de la fase doble ciego comenzó con la toma de PedPRM a la misma dosis a la que tomaba el placebo, y por tanto se cuestiona que si estos pacientes hubieran comenzado por una $D_{PedPRM} = 2\text{mg}$, un mayor número de sujetos habría permanecido quizá en una dosis de 2mg.

CONCLUSIÓN

En general, para el primer objetivo, mediante **Gringras et al. 2017**⁽¹⁸⁾, **Maras et al. 2018**⁽²⁰⁾ y **Malow. et al 2021**⁽²¹⁾, se puede asumir que los resultados respaldan la evidencia clínica sobre la eficacia y seguridad del tratamiento del insomnio a largo plazo con *PedPRM*, particularmente después de un período de estudio de 108 semanas en total.

El cambio positivo en las variables del sueño consideradas como son el tiempo total de sueño, es clínicamente relevante, así como el tiempo de latencia del sueño y el número de despertares nocturnos, especialmente considerando el impacto que ejercen estas mejoras en los trastornos del sueño que puedan padecerse.

En cuanto al segundo objetivo, estudiado tanto en los anteriores estudios mencionados como en **Schroder et al. 2019**⁽¹⁹⁾ específicamente, se relacionan los resultados obtenidos con la salud y la calidad de vida de los niños con TEA o SMS y se observa que el tratamiento con *PedPRM* influye positivamente en la calidad de vida tanto de los niños/adolescentes como en la de sus padres/cuidadores.

Con todo ello, se puede concluir que la administración de melatonina en un modelo de liberación prolongada en edades pediátricas para el tratamiento del insomnio en pacientes con TEA (con o sin TDHA) o SMS es efectiva y segura, así como el impacto positivo en la calidad de vida, en el sueño de los pacientes y sus cuidadores.

Por último, se espera que futuros estudios puedan explorar en mayor profundidad la relación existente entre el insomnio y el TEA, los factores genéticos y ambientales que afectan de base a los pacientes con TEA para poder mejorar la identificación y diagnóstico de este trastorno, y encontrar tratamientos farmacológicos óptimos para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Trastornos del espectro autista [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. National Institute of Mental Health. NIMH» Trastornos del espectro autista [Internet]. www.nimh.nih.gov. 2022. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/trastornos-del-espectro-autista>
3. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. Translational Pediatrics [Internet]. 2020;9(1):55–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082249/>
4. Espina CC, Adroher CV, Suárez AD, Valdivielso MV. Actualización en trastornos del espectro autista. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2023 Oct;13(86):5069–75
5. Pin Arboledas G. The sleep in children with neurodevelopmental disorders. Medicina [Internet]. 2019;79(Suppl 1):44–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776279/>
6. Dell'Osso L, Massoni L, Battaglini S, Cremone IM, Carmassi C, Carpita B. Biological correlates of altered circadian rhythms, autonomic functions and sleep problems in autism spectrum disorder. Annals of General Psychiatry. 2022 May 9;21(1).
7. Niarchou M, Singer EV, Straub P, Malow BA, Davis LK. Investigating the Genetic Pathways of Insomnia in Autism Spectrum Disorder. Research in Developmental Disabilities. 2022 Sep;128:104299.
8. Fabres L, Moya P. Sueño: conceptos generales y su relación con la calidad de vida. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2021 Sep 1;32(5):527–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864021000894>
9. Pin Arboledas G, Sampedro Camos M. Fisiología del sueño y sus trastornos. Ontogenia y evolución del sueño a lo largo de la etapa pediátrica. Relación del sueño con la alimentación. Clasificación de los problemas y trastornos del sueño [Internet]. Pediatría Integral- SEPEAP. 2018. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-12/fisiologia-del-sueno-y-sus-trastornos->

[ontogenia-y-evolucion-del-sueno-a-lo-largo-de-la-etapa-pediatrica-relacion-del-sueno-con-la-alimentacion-clasificacion-de-los-problemas-y-trastornos-del-sueno/](#)

10. Liu F, Chang HC. Physiological links of circadian clock and biological clock of aging. *Protein & Cell*. 2017 Jan 20;8(7):477–88
11. Especial De Cronobiología R, Madrid J, Rol M. Revista Eubacteria Cronobiología [Internet]. 2015. Available from: https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia_introduccion.pdf
12. Carmona Belda M, Faig M, Rúbies Olives J, Fuster E, Belda C, Faig C. Trastornos de sueño en niños [Internet]. 2022. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10.pdf>
13. Ugarte R. Taller de detección y tratamiento de trastornos del sueño en niños y adolescentes [Internet]. AEPAP. 2016. Available from: https://aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/taller_de_deteccion_y_tratamiento_de_trastornos_del_sueno_en_ninos_y_adolescentes-ramon_ugarte.pdf
14. Especial De Cronobiología R, Argüelles R, Ángeles Bonmatí M. Revista Eubacteria Cronobiología Melatonina, la hormona de la noche [Internet]. Revista Eubacteria. Universidad De Murcia. 2015. Available from: https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia_melatonina.pdf
15. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología* [Internet]. 2018 Nov;37(7):575–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485318302007?via%3Dihub>
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS):: CIMA :: Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. cima.aemps.es. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
17. de E:: CIMA :: FICHA TECNICA SLENYTO 1 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. [Aemps.es](http://aemps.es). 2018 [cited 2024 Oct 4]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181318005/FT_1181318005.html
18. 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. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2017 Nov;56(11):948-957.e4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6306655/>

19. 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2019 May 11;49(8):3218–30.
20. Maras A, Schroder CM, Malow BA, Findling RL, Breddy J, Nir T, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2018 Dec;28(10):699–710.
21. 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* [Internet]. 2021 Feb 1;60(2):252-261.e3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084705/>

