

LECTURA CRÍTICA

TÍTULO: Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial.

Autores: Tracy L. Sletten, Michelle Magee, Jade M. Murray, Christofer J. Gordon, Nicole Lovato, David J. Kennaway, Stella M. Gwini, Delwyn J. Bartlett, Steven W. Lockley, Leon C. Lack, Ronald R. Grunstein y Samantha M. W. Rajaratnam.

Fuente: Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. (2018) Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. PLoS Med 15(6): e1002587. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>

Objetivo: Comprobar si la administración de 0.5mg de melatonina asociado a unas medidas de higiene del sueño podrían disminuir el insomnio de conciliación en pacientes con Trastorno de la Fase de Sueño-Despertar Retrasada por un retraso endógeno de la secreción de la melatonina.

Antecedentes: El Trastorno de la Fase de Sueño-Despertar Retrasada se define como la dificultad de dormirse a la hora deseada y dificultad para despertarse a la hora requerida al día siguiente por necesidades sociales/laborales. Se ha descrito que en un porcentaje de estas personas la secreción endógena de melatonina está retrasada, por lo que les resulta difícil iniciar el sueño a una hora que les permita dormir el número necesario de horas de sueño para desempeñar su actividad normal con normalidad y sin sentir somnolencia.

En este tipo de patologías se ha usado empíricamente la melatonina, pero no existen estudios que ofrezcan suficiente evidencia ni evalúen su eficacia ni las dosis a las que debe administrarse.

Criterios de inclusión: Personas de entre 16 y 65 años con IMC entre 18 y 35Kg/m² que tengan compromisos matutinos al menos 5 días a la semana.

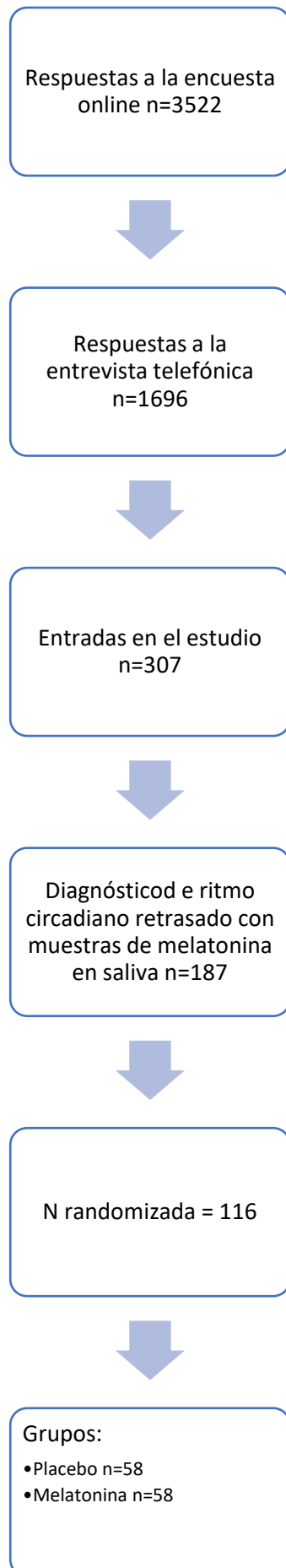
Criterios de exclusión:

- Padecer o haber padecido enfermedades psiquiátricas diagnosticadas en los últimos 12 meses.
- Ser fumadores.
- Consumir más de 300mg/días de cafeína.
- Consumir más de 14 unidades de alcohol por semana.
- Trabajos con turnos de noche.
- Viajes que incluyan más de 2 zonas horarias en los últimos 2 meses.

Reclutamiento de los participantes: Se realizó mediante anuncios en la radio, el periódico, televisión, carteles por la calle y mediante consejo de clínicos. Después se realizaba un cuestionario por vía internet y posteriormente una entrevista telefónica para confirmar el diagnóstico clínico de Trastorno de la Fase de Sueño-Despertar Retrasada.

Diseño del estudio:

El diagnóstico de ritmo circadiano se realizó mediante la medición horaria de las cifras salivares de melatonina desde 2h antes de la hora deseada de sueño hasta 4 horas después en unas condiciones controladas de ruido, luz y actividad.



Se realizaron los siguientes test antes y después del experimento: escala de Clinical Global Impression-Severity (CGI-S), Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) para la calidad subjetiva del sueño, Epworth Sleepiness Scale (ESS) para evaluar la somnolencia diurna, Morningness-Eveningness Questionnaire, Insomnia Severity Index (ISI), Beck Depression Inventory version 2 (BDI-II) y The Sheehan Disability Scale para evaluar la disfunción en las siguientes áreas: estudio/trabajo, vida social y vida familiar.

Después de realizaron medidas basales de horarios de sueño, frecuencia cardiaca mediante pulsera actigráfica y sensación de somnolencia diurna durante una semana. Posteriormente se realizó el estudio durante 4 semanas en las cuales deberían tomar el fármaco el placebo 30 min antes de la hora de inicio del sueño deseada además de realizar unas pautas de higiene del sueño durante al menos 5 días a la semana.

Ítems a evaluar:

- Avance de la hora de sueño.
- Aumento de la eficacia del sueño.
- Reducción de la sensación de somnolencia diurna.
- Reducción de la perturbación de esta somnolencia diurna en su vida diaria.
- Cambios en el ritmo circadiano endógeno de la melatonina.
- Adelanto del ritmo circadiano.

Resultados:

Los resultados ofrecían un adelanto de 36 minutos de la hora de inicio del sueño, mejoría subjetiva y objetiva de la somnolencia diurna, adelanto subjetivo de la hora de inicio de sueño, adelanto subjetivo del despertar

matutino y aumento de la fase de sueño profundo en la monitorización actigráfica. Estos resultados no fueron significativos frente a placebo.

No se registraron efectos adversos en ninguno de los dos grupos durante este estudio.

Conclusiones del estudio:

El tratamiento con melatonina puede ser beneficioso en pacientes con retraso del ritmo circadiano, aunque no se ha demostrado su superioridad frente a placebo.

Conflicto de intereses:

No se menciona el conflicto de intereses en este estudio.

Validez interna:

Este estudio tiene una buena validez interna, ya que la muestra que ha seleccionado es muy homogénea y la metodología bastante estricta permite reproducir el estudio.

Aunque a pesar de ello, al reclutar a los participantes usan los medios de comunicación y a los clínicos para dar a conocer el estudio en la población, lo que podrá llevar a producir un sesgo del voluntario.

Validez externa:

Al haber hecho la selección de la muestra con tantos criterios de exclusión y ser tan homogénea (como se puede observar en la Tabla 1 del estudio) no sería extrapolable a la población general.

Interés en Atención Primaria:

Este artículo posee un interés limitado en el caso de Atención Primaria ya que en para diagnosticar retraso del ritmo circadiano se necesita una prueba que no está al alcance de la mayoría de centros (determinación de muestras salivares cada hora desde 2h antes de la hora deseada de sueño y hasta 4h después en unas condiciones ideales ambientales). No sabemos si nuestros pacientes se podrían beneficiar de esta medicación si no tienen el retraso del ritmo circadiano, por lo que deberíamos hacer la prueba antes de recetarla.

Por otro lado, no queda claro si la mejoría es por la dosis de melatonina o por los hábitos de higiene del sueño, ya que mejoran los parámetros en ambos grupos (placebo y melatonina) y las diferencias entre ellos no son significativas.

También es destacable el hecho de que clínicamente sería poco significativo ya que el adelanto del inicio del sueño sería de unos 34 minutos de media, un beneficio muy limitado.

Valoración personal:

En mi opinión, este estudio no demuestra un beneficio de la administración de melatonina y la mejoría que se observa podría ser debida a las medidas de higiene del sueño más que a la medicación administrada, ya que ambos grupos mostraron mejoría en todos los ítems estudiados.

Por otro lado, la mejoría leve y no significativa podría verificarse si se realizara un estudio más duradero, ya que las 4 semanas que dura el estudio pueden ser insuficientes. Por otro lado, sólo se exigía seguir las pautas 5 días a la semana y la dosis de la melatonina se decidió en base a la aparición de una menor tasa de efectos adversos en estudios previos, por lo que se debería realizar un estudio sobre los efectos de dosis diferentes de melatonina y la administración continua frente a la discontinua.

Me gustaría destacar que este estudio se realizó en personas en las que se demostró el retraso del ritmo circadiano demostrado mediante la medición de la melatonina salivar a diferentes horas en unas condiciones ambientales controladas. Por ello, no es extrapolable a la población general.